

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

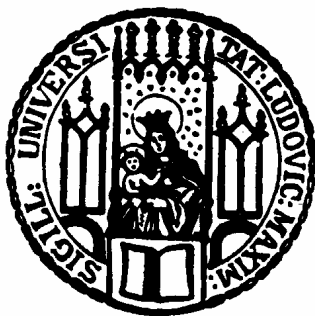
Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Neuroendokrine Parameter zur Erfassung
der akuten Alkoholtoleranz beim Menschen**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

Birgit Steffin

aus Ludwigshafen am Rhein

2006

**Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. G.K. Stalla
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. T. Gilg PD Dr. E. Auerswald Prof. Dr. med. M. Soyka
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. U. Zimmermann
Dekan:	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	12.01.2006

Meiner Familie in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I-III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI-VII
1	Einleitung..... 1
1.1	Historische Entwicklung des Toleranzkonzeptes..... 1
1.2	Alkoholtoleranz als definierende Bedingung der Alkoholabhängigkeit..... 4
1.3	Allgemeine klinische Merkmale der Alkoholtoleranz 7
1.3.1	Akute Alkoholtoleranz 8
1.3.1.1	Definition..... 8
1.3.1.2	Der Mellanby-Effekt 8
1.3.1.3	Bedeutung der akuten Toleranz für die Entstehung von Alkohol- abhängigkeit 9
1.3.1.4	Bisherige Untersuchungen zu akuter Toleranz..... 9
1.3.2	Chronische Alkoholtoleranz 11
1.3.3	Rasche Alkoholtoleranz 13
1.4	Wirkungen von Ethylalkohol und ihre pharmakokinetischen Voraussetzungen..... 14
1.4.1	Biochemische Wirkung von Alkohol..... 14
1.4.2	Zusammenhang zwischen pharmakodynamischen Effekten und Suchtpotential von Alkohol 15
1.4.3	Kinetik von Ethanol..... 16
1.4.3.1	Resorption und Verteilung 16
1.4.3.2	Diffusionsphase 16
1.4.3.3	Eliminationsphase..... 17
1.4.4	Pharmakokinetik in der vorliegenden Untersuchung..... 18
1.4.5	Berechnung der maximalen Alkoholkonzentration nach Widmark..... 18
1.4.6	Alkoholinfusion: Alkohol-Clamp-Technik..... 19
1.5	Physiologie der zentralnervösen Steuerung von Nebennieren und Gonaden: das HPA- und HPG-System..... 21

1.5.1	Bestimmung von ACTH und Cortisol	22
1.5.2	LH 23	
1.5.3	Der Naloxontest.....	23
1.5.4	Vermittlung der Alkoholeffekte auf das HPA- und HPG-System über Opiatrezeptoren	24
2	Hypothesen und Zielsetzung	28
3	Methoden.....	29
3.1	Versuchsteilnehmer	29
3.1.1	Einschlussuntersuchung	29
3.1.2	Ausschlusskriterien	29
3.2	Versuchsablauf	31
3.2.1	Zeitplan	31
3.2.1.1	Gruppe A	32
3.2.1.2	Gruppe B	34
3.2.2	Maße der akuten Alkoholtoleranz	35
3.2.2.1	Herzfrequenzmessung.....	35
3.2.2.2	Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES).....	35
3.2.2.3	Messung des Körperschwankens	36
3.2.3	Bestimmung der Atemalkoholkonzentration	37
3.2.3.1	Querempfindlichkeit auf andere Substanzen als Alkohol.....	38
3.2.3.2	Messbereich	38
3.2.3.3	Probenahme	38
3.2.3.4	Messgenauigkeit.....	39
3.2.3.5	Konversion der Atemalkoholmessungen in Blutalkoholkonzentrationen..	39
3.2.3.6	Eigene Messungen zur Reproduzierbarkeit der Atemalkoholmessungen mit dem Alcotest 7410	40
3.2.4	Infusionsmengenberechnung	41
3.2.5	Naloxontest.....	43
3.3	Labormethoden.....	44
3.4	Statistische Auswertung	45
4	Ergebnisse.....	47
4.1	Aufnahmeuntersuchung.....	47

4.2	Blutalkoholkonzentration.....	48
4.3	Hormonwerte	49
4.3.1	ACTH 51	
4.3.2	Cortisol	52
4.3.3	LH 53	
4.4	Körperschwanken	55
4.5	Untersuchung der Herzraten	57
4.6	BAES (Subjektive Alkoholeffekte).....	59
4.6.1	Ergebnisse der BAES „sedierend“	59
4.6.2	Ergebnisse der BAES „stimulierend“	61
5	Diskussion	63
5.1	Interpretation des Naloxoneffektes	64
5.2	Alkoholinfusion.....	65
5.3	Alkoholeffekt auf die untersuchten Parameter	66
6	Zusammenfassung	69
7	Literaturverzeichnis.....	71
8	Anhang	82
8.1	MALT (Münchener-Alkoholismus-Test)	82
8.2	Composite International Diagnostic Interview (CIDI)	85
8.3	TLFB (Time Line Follow Back).....	89
8.4	Trinkgewohnheiten	91
9	Lebenslauf	92
10	Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	RBAK bei 60 Probanden nach oraler Alkoholaufnahme.....	10
Abb. 2	RBAK bei 15 Probanden nach intravenöser Applikation	11
Abb. 3	Das μ -Opiat-Rezeptormodell.....	15
Abb. 4	Elektronenmikroskopische Aufnahme des μ -Rezeptors.....	15
Abb. 5	Die HPA-Achse, schematische Darstellung	21
Abb. 6	Cortisol im Tagesverlauf.....	22
Abb. 7	Alkohol als Verstärker: Neurotransmitter	25
Abb. 8	ACTH-Verlauf im Naloxontest bei FAP/FAN-Probanden.....	26
Abb. 9	Cortisol im Naloxontest bei PHP/PHN Probanden	27
Abb. 10	Versuchsablauf in den beiden Gruppen	31
Abb. 11	Beispiel für Versuchsablauf Gruppe B.....	32
Abb. 12	Apparatur zur Messung des Körperschwankens.....	37
Abb. 13	Validierungsexperiment zur RBAK-Bestimmung	41
Abb. 14	Matlab-Simulationsprogramm zur Infusionsmengenberechnung	43
Abb. 15	Verlauf der Atemalkoholkonzentration in der dargestellten Studie (nach Umrechnung in BAK).....	48
Abb. 16	ACTH Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon).....	51
Abb. 17	ACTH Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon).....	51
Abb. 18	Cortisol Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)	52
Abb. 19	Cortisol Gruppe B (Infusionsstart 2h 25 min vor Naloxon)	52
Abb. 20	LH Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)	53
Abb. 21	LH Gruppe B (Infusionsstart 2h 25 min vor Naloxon).....	53
Abb. 22	Körperschwanken Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon).....	55
Abb. 23	Körperschwanken Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon)	55
Abb. 24	Herzraten in Gruppe A und B	57
Abb. 25	Sedierung Gruppe A.....	59
Abb. 26	Sedierung Gruppe B.....	60
Abb. 27	Stimulation Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon).....	61
Abb. 28	Stimulation Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon).....	62
Abb. 29	Verlaufskurven der RBAK	68

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Kennzahlen zu Alkoholkonsum, -missbrauch und -abhängigkeit in Deutschland	6
Tab. 2	Alkoholkonsum in Deutschland	6
Tab. 3	Zentrale Vergiftungssymptome bei versch. Blutalkoholkonzentrationen	7
Tab. 4	Normbereiche von Cortisol im Plasma	22
Tab. 5	BAES der sedierenden und stimulierenden Items	36
Tab. 6	Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung (Auszug)	47
Tab. 7	Brutto-Flächen unter den Hormonkurven	49

Abkürzungsverzeichnis

A	Alkohol
AAK (=BrAC)	Atemalkoholkonzentration
ABAK	Arterielle Blutalkoholkonzentration
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALDH	Aldehyddehydrogenase
ANH	Atriales Natriuretisches Hormon
ANOVA	Analysis of variance = Varianzanalyse
AUC	Area under the Curve
AVP	Arginin- Vasopressin
BAES	Biphasische Alkoholeffektskala
BDI	Beck Depressions Inventar
Beta-EPLIR	beta-endorphin-like immunoreactivity
BrAC (=AAK)	Breath Alcohol Concentration (Atemalkoholkonzentration)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CIDI	Composite International Diagnostic Interview = Zusammengesetztes Internationales Diagnostisches Interview
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
EKG	Elektrokardiogramm
FAN=FHN	Familienanamnese negativ = Testpersonen mit negativer Familienanamnese bezüglich Alkoholismus
FAP=FHP	Familienanamnese positiv = Testpersonen mit positiver Familienanamnese bezüglich Alkoholismus
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse)
HPG	Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
iv	intravenös

KG	Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
MALT	Münchener Alkoholismus Test
MANOVA	Multivariate analysis of variance = Multivarianzanalyse
MEOS	Mikrosomales Ethanoloxidierendes System
MW	Mittelwert
Nac	Nucleus Accumbens
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
P	Placebo
PAN=PHN	Paternale Anamnese negativ = Testpersonen mit negativer Familienanamnese bezüglich väterlichem Alkoholismus
PAP=PHP	Paternale Anamnese positiv = Testpersonen mit positiver Familienanamnese bezüglich väterlichem Alkoholismus
POMC	Proopiomelanocortin
RBAK	Rechnerische Blutalkoholkonzentration
SD	Standard Deviation= Standardabweichung
VBAK	Venöse Blutalkoholkonzentration
ZNS	Zentrales Nervensystem

Die in der folgenden Arbeit beschriebene „rechnerische“ Blutalkoholkonzentration (RBAK) ist eine aus der Atemalkoholkonzentration (AAK) berechnete Größe. Bei der Angabe dieser Daten wird ein Umrechnungsfaktor von 2100 zwischen Atem- und Blutalkoholkonzentrationsangaben verwendet (siehe Absatz 3.2.4.5).

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung des Toleranzkonzeptes

Jean Mousin, Leibarzt des französischen Königs Ludwig XIII., stellte Anfang des 17. Jahrhunderts fest, dass einige Menschen noch während des Trinkens von Alkohol nüchtern zu werden scheinen und dass manche Individuen größere Trinkmengen an Wein vertragen und davon weniger betrunken werden als andere (MOUSIN 1612).

Zwei Jahrhunderte später erkannte Benjamin Rush in den USA die Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Alkohol, die durch chronischen, übermäßigen Alkoholkonsum entsteht, noch ohne den Begriff der Toleranz zu verwenden (RUSH 1811).

Weitere 50 Jahre später erwähnte W. Canniff, Kanada, erstmalig das Konzept und den Begriff der Alkoholtoleranz (CANNIFF 1872).

Anfang des 20. Jahrhunderts schließlich beschrieb der englische Physiologe Starling alle Hauptmerkmale erworbener Alkoholtoleranz, einschließlich der Beziehung zu schwerem Alkoholismus, der Existenz interindividueller Unterschiede und der Tatsache, dass einige Individuen an sich letale Alkoholdosen überleben und die dadurch bedingte Entstehung von Organschäden durch Einnahme großer Alkoholmengen (STARLING 1923).

Starling stellte auch erstmals die Frage, ob dies an der erhöhten Alkoholmetabolisierung, adaptiven Vorgängen im ZNS oder einer Kombination beider Faktoren läge.

Pringsheim hatte schon 15 Jahre zuvor belegt, dass chronisch mit Alkohol gefütterte Ratten und Kaninchen in der Lage sind, Alkohol mehr als 30% schneller zu metabolisieren als Kontrollgruppen (PRINGSHEIM 1908), was sechs Jahrzehnte später durch Hawkins et al. dank statistischer Methoden, die zu Pringsheims Zeiten noch nicht existierten, untermauert werden konnte (HAWKINS et al. 1966).

Die von Starling postulierte Hypothese bezüglich der ZNS-Beteiligung bei der Entstehung von Alkoholtoleranz konnte J. Lévy 1935 tierexperimentell nachweisen. Sie zeigte auf, dass chronisch alkoholgefütterte Ratten im Moment der Wiedererlangung des alkoholinduzierten Verlustes des Stellreflexes höhere Alkoholspiegel haben als normale Kontrollen (LÉVY 1935).

Radlow zeigte später am Menschen, dass dieser Prozess sofort nach dem Einsetzen von Alkoholwirkung beginnt und im Zeitverlauf progressiv und unabhängig von der Alkoholdosis zunimmt (RADLOW 1994). Somit konnte nun erstmalig die 1612 von Jean Mousin gestellte Frage beantwortet werden, wie es möglich sei, „während des Trinkens von Alkohol nüchtern zu werden“.

Nichtsdestotrotz wurde Toleranz u.a. von Newman, Lévy und Jellinek noch in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts als ein Prozess aufgefasst, der durch fortschreitende Veränderungen infolge von schwerem, chronischem (Monate bis Jahre) Alkoholabusus verursacht wird. (NEWMAN UND LEHMAN 1938, LÉVY 1935, HAGGARD UND JELLINEK 1950). Dieses Erklärungsmodell wird heute als chronische Alkoholtoleranz bezeichnet.

Schon Vollmer hatte 1932 das Vorkommen von Toleranz auf eine zweite Dosisapplikation innerhalb eines einzelnen Experimentes hin erkannt, auch wenn das Ausmaß der Toleranz hierbei schrittweise mit aufeinander folgenden Dosen anstieg (VOLLMER 1932).

Diese Beobachtung blieb weitgehend unbeachtet, bis Crabbe et al. 1979 überzeugend die Existenz solch schneller Adaptation bewiesen. In ihren Experimenten reagierten Ratten, die an Tag 1 eine Alkoholdosis verabreicht bekommen hatten, an Tag 2 auf eine gleich hohe Alkoholapplikation mit einer weniger hypothermen Reaktion als Ratten, die an Tag 1 Kochsalzlösung als Placebo appliziert bekommen hatten. Diese so genannte „schnelle Toleranz“ kann dann beobachtet werden, wenn die zweite Dosis zwischen acht und 24 Stunden nach der ersten Dosis appliziert wird und kann außer unter Alkohol auch unter einer Vielzahl anderer Suchtmittel auftreten (CRABBE et al. 1979).

Kaplan et al. untersuchten 1985 erstmalig die akute Alkoholtoleranz unter Steady-state-Bedingungen (KAPLAN et al. 1985). Im Gegensatz zu vorhergehenden Studiendesigns untersuchte diese Arbeitsgruppe nicht den Alkoholeffekt nach Einzeldosisapplikation, sondern erhielt über sechs Stunden eine Atemalkoholkonzentration von 800-1000 mg/l bei den 6 untersuchten, nicht-alkoholabhängigen Probanden aufrecht. Die Probanden zeigten eindeutig das Phänomen der akuten Alkoholtoleranz in Bezug auf das untersuchte Worterinnerungsvermögen, nicht jedoch bei den Parametern Standvermögen und Koordination der Feinmotorik.

Kaplan et al. warfen die Frage auf, ob die Größe der Änderung in Blut- oder Gehirnalcoholkonzentrationen, die Richtung dieser Änderung (d.h. ob von „niedrig“ nach „hoch“ oder umgekehrt) und die mögliche Variabilität im Zeitverlauf des Blut-Gehirn-Alcoholkonzentrationsverhältnisses womöglich die Art und Ausprägung der akuten Toleranz beim Menschen beeinflussen.

1.2 Alkoholtoleranz als definierende Bedingung der Alkoholabhängigkeit

Bis zum Jahre 1964 bestand laut Definition der WHO zwischen Sucht („addiction“) und Gewöhnung („habituation“) kein grundsätzlicher, sondern nur ein gradueller Unterschied. Da es jedoch zweifelhaft erschien, ob eine scharfe Trennung von physischer und psychischer Abhängigkeit möglich sei, führte die WHO den Begriff der Abhängigkeit („dependence“) ein. Demnach werden Sucht und Gewöhnung nicht mehr unterschieden.

„Abhängigkeit“ kennzeichnet einen psychischen und auch physischen Zustand, der sich aus der Wechselwirkung zwischen Individuum und Droge ergibt und mit drei zentralen Phänomenen verknüpft sein kann:

- Entwicklung von Toleranz
- Entwicklung von körperlicher Abhängigkeit
- Entwicklung von psychischer Abhängigkeit

Für die Alkoholabhängigkeit formulierte die WHO 1980 eine eigene Definition:

„Alkoholiker sind exzessive Trinker, deren Abhängigkeit vom Alkohol einen solchen Grad erreicht hat, dass sie deutliche Störungen oder Konflikte in ihrer körperlichen und geistigen Gesundheit, ihren mitmenschlichen Beziehungen, ihren sozialen und wirtschaftlichen Funktionen aufweisen; oder sie zeigen Prodrome einer solchen Entwicklung; daher brauchen sie Behandlung“ (WHO 1980).

Heute ist das Krankheitsbild des Alkoholismus gut untersucht und gilt als eine der folgenschwersten Suchtkrankheiten.

Alkoholtoleranz ist eines der sieben Diagnosekriterien (MARTIN UND MOSS 1993) zur Klassifikation von Alkoholabhängigkeit nach DSM IV (303.0), das wie folgt definiert ist:

„Ein unangepasstes Muster von Substanzgebrauch führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens drei der folgenden Kriterien manifestieren, die zu irgendeiner Zeit in demselben Zwölfmonatszeitraum auftreten:

Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:

- Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen

- Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis
- Entzugssymptome
- Die Substanz wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
- Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren
- Viel Zeit für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen
- Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt
- Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzmissbrauch verursacht oder verstärkt wurde (...)“

(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION PUBLISHERS, 1994).

Das ICD 10-System gibt folgende Definition für Alkoholabhängigkeit:

- Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang, Alkohol zu konsumieren
- Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich Beginn, Beendigung und Menge des Alkoholkonsums
- Alkoholkonsum mit dem Ziel, Entzugssymptome zu mildern und eine entsprechend positive Erfahrung
- Ein körperliches Entzugssyndrom
- Toleranzsteigerung und -entwicklung
- Eingeeengtes Verhaltensmuster im Umgang mit Alkohol
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkohols
- Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweises schädlicher Folgen

(WORLD HEALTH ORGANIZATION 1996, ICD-10, DIMDI, Köln).

In Deutschland gibt es nach Schätzungen der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS, Hamm) rund 2,5 Millionen behandlungsbedürftige Alkoholranke, Tendenz steigend. Darunter befinden sich doppelt so viele Männer wie Frauen. Der Anteil von Frauen steigt jedoch seit Jahren ständig an. Besonders problematisch ist die wachsende Zahl jugendlicher Konsumentinnen und Konsumenten, denn das zentrale Nervensystem Adoleszenter reagiert sehr viel empfindlicher auf Alkohol als das Erwachsener.

Die Kosten alkoholbezogener Krankheiten (ohne Kriminalität und intangible Kosten) werden pro Jahr auf ca. 20,6 Mrd. € geschätzt. Der größte Teil des volkswirtschaftlichen Schadens bezieht sich mit ca. 7 Mrd. € auf die alkoholbezogene Mortalität.

Der Krankenhausstatistik des Jahres 1997 zufolge waren 2,0 % (Frauen 0,9 %, Männer: 3,4 %) der stationären Behandlungsfälle dem Konsum von Alkohol allein und 3,5 % (Frauen 1,4 %, Männer: 5,7 %) dem Konsum von Tabak und Alkohol zuzuschreiben (HANKE UND JOHN 2003). Berücksichtigt man weiterhin die bei alkohol- oder tabak-attributablen Diagnosen um einen Tag erhöhte Liegedauer, ergeben sich für das Jahr 1997 Behandlungskosten in Höhe von 2,7 Mrd. €. Eine Übersicht über riskanten, missbräuchlichen und abhängigen Alkoholkonsum gibt Tabelle 1, in Tabelle 2 ist die Entwicklung des Alkoholkonsums in Deutschland von 1950 bis 2002 dargestellt.

	Altersgruppe 18-59 Jahre (in Mio bzw. v.H.)	Altersgruppe 18-69 Jahre¹⁾ (in Mio bzw. v.H.)
riskanter Konsum insgesamt	7,8 Mio. (16 %)	9,3 Mio. (19 %)
Untergruppen nach DSM-IV		
missbräuchlicher Konsum	2,4 Mio. (5 %)	2,7 Mio. (6 %)
abhängiger Konsum	1,5 Mio. (3 %)	1,6 Mio. (3 %)
1) Hochrechnung		

Tab. 1 Kennzahlen zu Alkoholkonsum, -missbrauch und -abhängigkeit in Deutschland

Quelle: Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren, Hamm

	1950	1960	1970	1980	1990	1999	2000	2001	2002
Gesamtdeutschland	-	-	-	-	-	10,6	10,5	10,4	10,4
Frühere BRD	3,1	7,3	10,8	12,5	11,8				
ehemalige DDR	k.A.-	5,2	7,3	12,0	12,9				
in Liter reiner Alkohol/Einwohner/Jahr									

Tab. 2 Alkoholkonsum in Deutschland

Quelle: Jahrbuch Sucht, versch. Jg., Geesthacht: Neuland, Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren, Hamm (Hg.)

1.3 Allgemeine klinische Merkmale der Alkoholtoleranz

Klinisch wird unter Alkoholtoleranz das Fehlen adäquater Trunkenheitssymptome bei höheren Promillegraden verstanden, was ein wesentliches Kriterium der Suchtdiagnose darstellt. Hinsichtlich der Pathogenese kommen neurochemische und membranadaptive Effekte in Betracht.

Sowohl akute als auch chronische Toleranz spielen eine zentrale Rolle bei der Ätiologie von Alkoholproblemen (MARTIN UND MOSS 1993).

Tabelle 3 beschreibt die physiologischerweise bei verschiedenen Blutalkoholkonzentrationen auftretenden zentralen Vergiftungssymptome.

Alkoholkonzentration (in mg/ml Blut)	Symptome
0,1 bis 0,5	Redseligkeit, Reflexsteigerung
0,5 bis 1,0	Verringerung der Tiefensehschärfe und der Dunkeladaptation, Reaktionszeit verlängert, Grenze der Fahrtüchtigkeit bei ca. 0,8 mg/ml
1,0 bis 1,5	Euphorie, Enthemmung, hohe Unfallgefahr im Straßenverkehr
1,5 bis 2,0	Reaktionszeit stark verlängert, Sprach-, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen
2,0 bis 2,5	starker Rauschzustand, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen noch stärker hervortretend
2,5 bis 3,5	Lähmungserscheinungen, grobe Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Bewusstseinstrübung, fehlendes Erinnerungsvermögen
3,5 bis 4,0	Tiefes, evtl. tödliches Koma

Tab. 3 Zentrale Vergiftungssymptome bei versch. Blutalkoholkonzentrationen

Quelle: Mutschler 2001, modifiziert nach Moeschlin

1.3.1 Akute Alkoholtoleranz

1.3.1.1 Definition

Die akute Toleranz ist ein Phänomen, welches darin besteht, dass binnen einer oder mehrerer Stunden Alkoholexposition die Alkoholwirkung auf verschiedenen Ebenen stärker nachlässt, als dies durch den Abfall der Blutalkoholwirkung erklärbar wäre (KALANT et al. 1971). Sie kann als Resultat der neuroadaptativen Gehirnantwort angesehen werden.

1.3.1.2 Der Mellanby-Effekt

Der Begriff der akuten Alkoholtoleranz wurde erstmals 1919 von Mellanby verwendet. Er berichtet, dass bei einer vorgegebenen Blutalkoholkonzentration die Beeinträchtigung durch den Alkohol auf dem aufsteigenden Schenkel der Blutalkoholkonzentrationskurve ausgeprägter ist als bei gleicher Blutalkoholkonzentration auf dem absteigenden Schenkel dieser Kurve und führt dies auf einen adaptiven Prozess im zentralen Nervensystem zurück (MELLANBY 1919).

Toxikologen widersprachen anfänglich dieser Theorie mit der Begründung, dass die Alkoholkonzentration im venösen Blut gemessen worden sei und es einen signifikanten Unterschied zwischen der Blutalkoholkonzentration im arteriellen und venösen Schenkel während der aufsteigenden Phase der Blutalkoholkonzentrationskurve gäbe. Die venösen Messungen unterschätzten die BAK im arteriellen Schenkel, die im Gleichgewicht zur Alkoholkonzentration im Gehirn stehe (KALANT et al. 1996).

Tatsächlich kann der Mellanby-Effekt auch durch höhere arterielle und Gehirnalcoholkonzentrationen während der Absorptionsphase vor Equilibrierung des Alkohols mit dem Gesamtkörperwasser erklärt werden. Weil der AAK-Verlauf der ABAK ähnlicher ist als der VBAK, überschätzen Atemmessungen die VBAK, sobald arteriovenöse Unterschiede in den Konzentrationen bestehen, das heißt immer dann, wenn die Blutalkoholkonzentration während oraler oder intravenöser Alkoholapplikation ansteigt (JONES et al. 1997). Neben der Adaptation der HPA-Achse ist dies ein Effekt, der bei der Untersuchung von akuter Toleranz nicht unterschätzt werden darf.

Hypothetisch spiegelt akute Toleranz die Fähigkeit des Gehirns zur Adaptation wider (O'CONNOR et al. 1998). Messungen abhängiger Variablen bei einer bestimmten

Alkoholkonzentration auf dem aufsteigenden Schenkel der Alkoholkonzentrationskurve werden mit denselben abhängigen Variablen bei gleicher Alkoholkonzentration auf dem absteigenden Schenkel der Alkoholkonzentrationskurve verglichen. Eine Verbesserung von Funktionen zwischen den beiden Messungen reflektiert akute Alkoholtoleranz.

1.3.1.3 Bedeutung der akuten Toleranz für die Entstehung von Alkoholabhängigkeit

Für die Entstehung von Alkoholabhängigkeit kommt dem Phänomen der akuten Toleranz erhebliche Bedeutung bei.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte dies an Rattenstämmen mit hohem (UChA-Ratten) und niedrigem (UChB-Ratten) spontanem Alkoholkonsum untermauert werden. In den Versuchen von Tampier und Mardones entwickelte sich akute Toleranz bei dem Stamm mit hohem spontanem Alkoholkonsum schneller als bei dem Stamm mit geringer spontaner Alkoholaufnahme, zudem bestand eine positive Korrelation zwischen täglicher Trinkmenge und Ausmaß der akuten Toleranz (TAMPIER UND MARDONES 1999).

1.3.1.4 Bisherige Untersuchungen zu akuter Toleranz

Beim Menschen ist der Nachweis akuter Toleranz u.a. durch die Erfragung von subjektivem Intoxikationsempfinden anhand visueller Analogskalen (MORZORATI et al. 2002a), durch die Messung sakkadischer Augenbewegungen (BLEKHER et al. 2002), Quantifizierung von Körperschwanken (SCHUCKIT 1985) und durch neuropsychologische Untersuchungen möglich. Endokrinologische Untersuchungen zur Erfassung der akuten Alkoholtoleranz wurden bisher nicht durchgeführt.

In einer humanen Pilotstudie fanden Ramchandani et al. bei Risikoprobanden mit positiver Familienanamnese für Alkoholabhängigkeit vorläufige Hinweise auf eine stärker ausgeprägte akute Alkoholtoleranz im Vergleich zu Kontrollpersonen (RAMCHANDANI et al. 1999).

Solche Untersuchungen wurden bisher durch die Unzulänglichkeiten der verfügbaren Messmethoden erschwert. Als Parameter wird bislang der Vergleich von Alkoholwirkung nach oraler Aufnahme im aufsteigenden und abfallenden Schenkel bei derselben Blutalkoholkonzentration herangezogen. Im Vergleich zu diesem Vorgehen kann die experimentelle Varianz in Maximum und Zeitpunkt des

Maximums durch intravenöse Alkoholapplikation auf ein Drittel gesenkt werden (siehe Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1 zeigt den Atemalkoholkonzentrations-Verlauf bei 60 Probanden nach oraler Alkoholaufnahme (0,6 g Alkohol/kg Körpergewicht) in einer früheren Studie mit entsprechend breiter Streuung von Blutalkoholkonzentration und Zeitpunkt des Erreichens der maximalen Blutalkoholkonzentration (ZIMMERMANN et al. 2004).

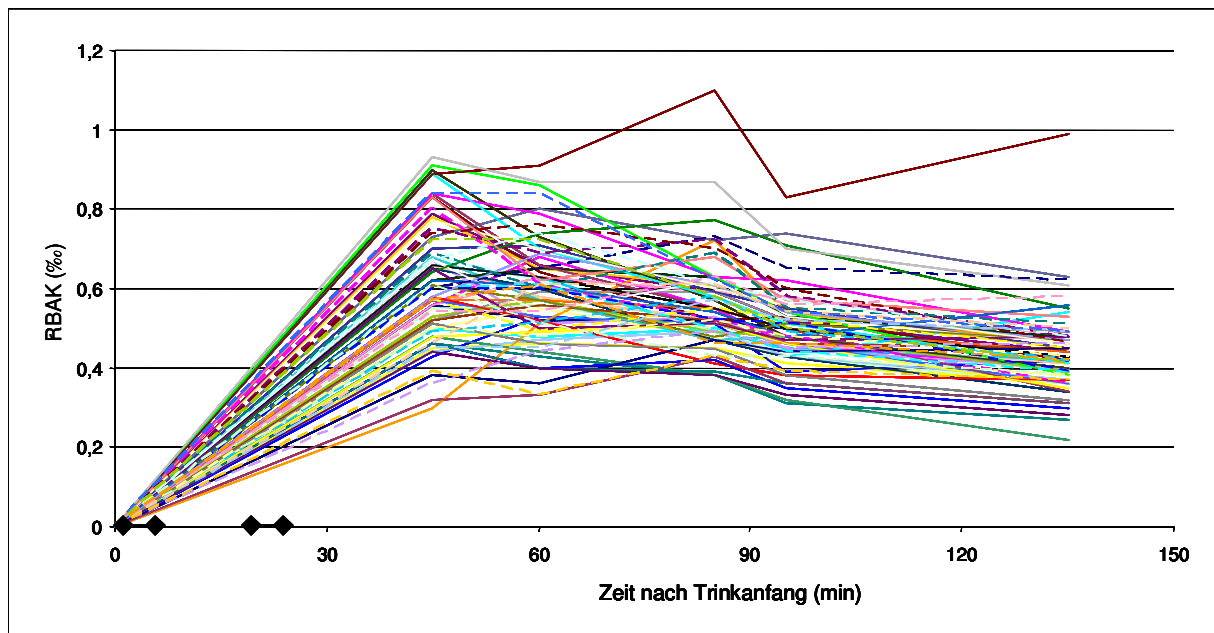


Abb. 1 RBAK bei 60 Probanden nach oraler Alkoholaufnahme

◆—◆ Trinkphase 0,6 g Alkohol/kg KG

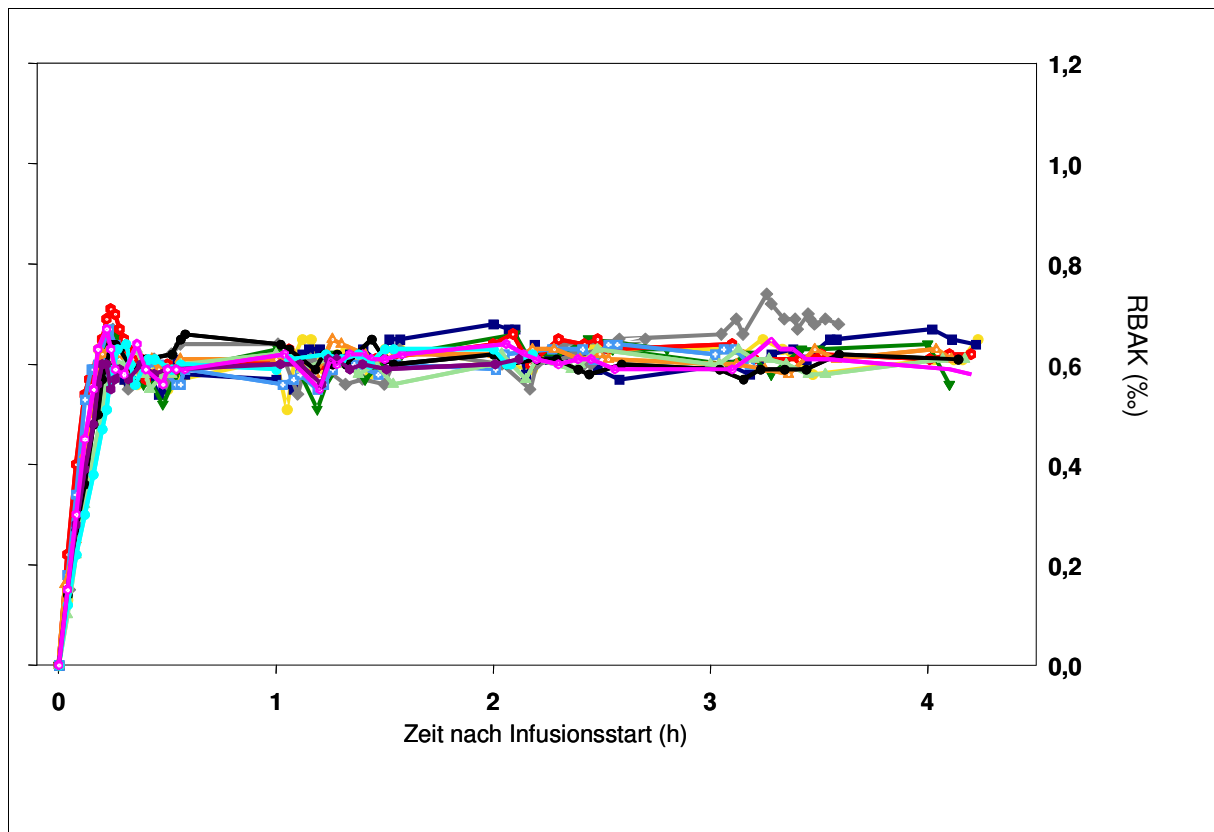


Abb. 2 RBAK bei 15 Probanden nach intravenöser Applikation in der hier dargestellten Studie, Erklärung siehe 1.4.4

Abbildung 2 zeigt den RBAK-Verlauf bei 15 Probanden nach intravenöser Alkoholapplikation in der hier dargestellten Studie. Man erkennt die deutlich reduzierte Varianz der Streuung von RBAK und Zeitpunkt des Erreichens der maximalen RBAK. Der erste Gipfel nach ca. 20 Minuten stellt die resorptive Spitze dar, danach folgt die Distribution des intravenös applizierten Alkohols.

1.3.2 Chronische Alkoholtoleranz

Chronische Toleranz entwickelt sich als erworbenes Absinken in der Antwort auf multiple Alkoholexposition (MARTIN UND MOSS 1993) progressiv im Verlauf von vielen Tagen oder Wochen (KALANT et al. 1971; LITTLETON 1980).

Beirness und Vogel-Sprott fanden 1984 durch die Auswertung von vier Alkoholversuchsreihen eine Korrelation des Ausmaßes akuter und der Entwicklung chronischer Toleranz von 0,84 (BEIRNESS UND VOGEL-SPROTT 1984).

Newlin und Thomson konnten 1991 das Auftreten chronischer Toleranz bei moderater (0,5 g/kg KG), jedoch wiederholter (drei Alkoholversuche und ein

Placeboversuch) oraler Alkoholapplikation an bestimmten Parametern nachweisen (NEWLIN UND THOMSON 1991).

Ein wesentlicher Schritt auf dem Weg in die Abhängigkeit ist die Gewöhnung des Körpers an die regelmäßige Alkoholzufuhr (Toleranz). Dabei müssen immer größere Alkoholmengen aufgenommen werden, um die gleiche Rauschwirkung zu erzielen.

Wichtig ist die Unterscheidung in

- a) pharmakokinetische (metabolische) und
- b) pharmakodynamische (funktionelle) Toleranz.

Durch Induktion des MEOS kann in kürzerer Zeit mehr Alkohol (bis 0,35 ‰/h, PENNING 1997) abgebaut werden, so dass für den Gelegenheitstrinker sogar ansonsten tödliche Alkoholmengen bzw. -spiegel toleriert werden. Diesen Effekt bezeichnet man als metabolische Toleranz.

Diese metabolische Toleranz wird noch durch einen anderen Mechanismus ergänzt: Der Versuch des Nervensystems, durch Anpassung an die veränderten Bedingungen seine Funktionsfähigkeit zu erhalten, wird als pharmakodynamische Toleranz bezeichnet. In den Verschaltungen der Nervenzellen im Gehirn verstärkt Alkohol durch Steigerung der GABAergen und Hemmung der glutamatergen Neurotransmissionen die hemmenden Impulse. Auf diese Weise ist seine beruhigende Wirkung zu erklären. Neueste Studien ergaben Hinweise darauf, dass die enthemmende Alkoholwirkung dem Dopaminsystem und nikotinischen Rezeptoren zuzuschreiben ist (GIANOULAKIS 2004).

Eine lang anhaltend hohe Alkoholkonzentration im Gehirn führt jedoch dazu, dass das Nervensystem versucht, die dauerhafte Hemmung durch eine Vermehrung der erregenden Impulse auszugleichen, um weiterhin arbeiten zu können. Der Zustand unter Alkoholeinfluss wird dann als Normalzustand akzeptiert. Fällt die regelmäßige Alkoholzufuhr plötzlich aus, überwiegen die vom Nervensystem verstärkten erregenden Impulse, und es kommt zu den typischen Entzugssymptomen wie Unruhe, Tremor, Übelkeit und Erbrechen. In schweren Fällen kann es auch zu generalisierten Krampfanfällen und schließlich zum Delirium tremens kommen. Ein Delir ist dabei ein hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der

Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus mit motorischer Hypo- oder Hyperaktivität, optischen Halluzinationen („weiße Mäuse sehen“) und vegetativen Entgleisungen.

1.3.3 Rasche Alkoholtoleranz

Rasche Toleranz wird beobachtet, wenn auf die erste Alkoholexposition nach 8-36 Stunden eine zweite folgt (BITRAN UND KALANT 1991). Die Existenz rascher Toleranz ist seit Anfang der 1980er Jahre bekannt. Erst Mitte der 1990er Jahre versuchte man, Korrelationen zwischen rascher und akuter und rascher und chronischer Toleranz aufzuzeigen. Rasche Toleranz wird wegen ihrer Ähnlichkeit zur chronischen Toleranz häufig zur Untersuchung derselben herangezogen; die naheliegende Hypothese, dass die Entstehung auf denselben Mechanismen beruht, konnte jedoch noch nicht endgültig belegt werden (KHANNA et al. 1991, 1996).

1.4 Wirkungen von Ethylalkohol und ihre pharmakokinetischen Voraussetzungen

1.4.1 Biochemische Wirkung von Alkohol

Von der früheren Vorstellung, Ethanol wirke über die unspezifische Perturbation von Nervenzell-Membranlipiden (Lipidtheorie), hat man sich inzwischen weitgehend verabschiedet. Vielmehr geht man heute davon aus, dass die Ethanolwirkung über spezifische Interaktion mit Membranproteinen wie

- spannungsgesteuerte Ionenkanäle,
- ligandengesteuerte Ionenkanäle (GABA_A-Rezeptoren, ionotrope Glutamat-rezeptoren, Glycinrezeptoren, 5HT₁₊₂-Rezeptoren),
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Opiatrezeptoren, metabotrope Glutamat-rezeptoren, GABA_B-Rezeptoren, 5HT₃-Rezeptoren),
- zelluläre Signalsysteme und
- Membranlipidstrukturen vermittelt wird (VALENZUELA UND HARRIS 1997).

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn, dessen Wirkung (Sedierung, Anxiolyse, Muskelrelaxation, antikonvulsive Wirkung) über den Rezeptor GABA_A vermittelt wird (VALENZUELA 1997). Die Funktion von GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren im Gehirn chronisch alkoholexponierter Mäuse scheint gegenüber dem akuten Effekt von GABA_B-Agonisten (Ethanol) resistent zu werden (BUCK et al. 1991), zusätzlich gibt es Hinweise auf das Vorhandensein rascher Toleranz gegenüber Alkoholwirkung (ALLEN UND HARRIS 1987). Alkoholtolerante und -abhängige Mäuse zeigen nach einwöchigem Alkoholkonsum eine reduzierte Sensitivität gegenüber der steigernden Wirkung von Ethanol auf die GABA_A-Rezeptorfunktion (Chloridkanaleinstrom), die zwischen fünf Minuten und 24 Stunden nach Alkoholexposition anhält. Dies stellt das biochemische Korrelat des Phänomens der Alkoholtoleranz dar. Des Weiteren konnte diese biochemische Toleranz schon nach einer einzigen hypnotisierenden Ethanoldosis aufgezeigt werden, d.h. dass die GABA-Wirkung von Alkohol als einer der Mechanismen zur Entstehung akuter und rascher Toleranz angesehen werden kann.

Das Auftreten relevanter Alkoholeffekte auf das endogene Opiatsystem könnte gemeinsame Mechanismen der suchterzeugenden Wirkung von Alkohol und Opiaten aufzeigen.

Ethanol wirkt auf alle drei Subtypen von Opiatrezeptoren (μ , κ , δ), wobei niedrige Ethanolkonzentrationen (50 mM) die Ligandenbindung erhöhen und hohe Dosen (200 mM) inhibieren (TABAKOFF et al. 1983). Die Alkoholwirkung in der von uns gewählten Dosierung erfolgt hauptsächlich über μ -Rezeptoren; in 250 000-facher Vergrößerung in Abbildung 3 der Rezeptor im Modell, in Abbildung 4 als elektronenmikroskopische Fotografie dargestellt.



Abb. 3 Das μ -Opiat-Rezeptormodell

Quelle: © Northwestern Memorial Hospital
251 East Huron Street CHICAGO, IL

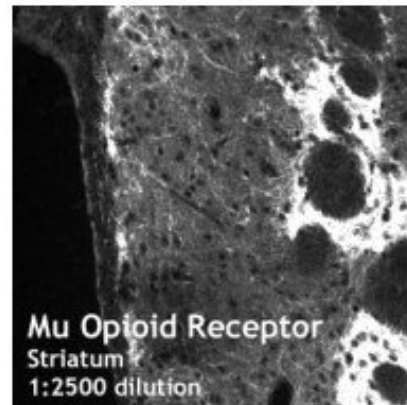


Abb. 4 Elektronenmikroskopische Aufnahme des μ -Rezeptors

Quelle: © 1998-2004 Abcam Ltd. Arvidsson U et al. Distribution and targeting of a μ opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. Journal of Neurosciences 19,5:3328-41

1.4.2 Zusammenhang zwischen pharmakodynamischen Effekten und Suchtpotential von Alkohol

Seit einiger Zeit wird versucht, die neuronalen Zusammenhänge, die in das Phänomen der Verstärkung durch Alkohol involviert sind, zu klären. Unter „Verstärkung“ versteht man in diesem Zusammenhang die Stimulation zur Einnahme einer Substanz durch deren pharmakologische Wirkung. Insbesondere das mesocorticolimbische dopaminerge System ist in diesem Zusammenhang von großem Interesse. Es entspringt im Ventralen Tegmentalen Areal (VTA) und verbindet dieses mit dem Nucleus accumbens, dem präfrontalen Cortex und dem Hippocampus (siehe Abbildung 7).

Aktivierung des VTA führt zu Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens, limbischen System und präfrontalen Cortex. Diese Freisetzung ist assoziiert mit Belohnungs-

und Verstärkungseffekten, nicht nur für Alkohol, sondern für fast alle suchterzeugenden Substanzen.

1.4.3 Kinetik von Ethanol

Nach Einnahme von alkoholischen Getränken laufen drei Vorgänge ab:

1.4.3.1 Resorption und Verteilung

Ethanol ist hydrophil und verteilt sich deshalb beim Ausschütteln vorwiegend in die wässrige Phase, die Löslichkeit in Wasser ist dabei unbegrenzt. Im Vergleich dazu beträgt die Löslichkeit von n-Hexanol ($\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5\text{-OH}$) nur 70 mg/g.

Unter dem Reduktionsfaktor r versteht man den Anteil des systemisch resorbierten an der Gesamtmenge des applizierten Alkohols.

Reduktionsfaktor r :

Männer = 0,68-0,70

Frauen und Jugendliche = 0,55-0,60

Während der Resorptionsphase kommt es zur Aufnahme des getrunkenen Alkohols ins Blut, er wird durch reine Diffusion im Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt im Wesentlichen von der Konzentration und Zusammensetzung des Getränkes ab sowie von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme. Neben diesen Faktoren scheint die Resorption auch genetisch beeinflusst zu sein (VON WARTBURG 1976). Die arterielle Blutalkoholkonzentration ist hierbei größer als die venöse. In der hier durchgeführten Untersuchung spielt die Resorptionsphase aufgrund der intravenösen Applikation des Alkohols jedoch keine wesentliche Rolle.

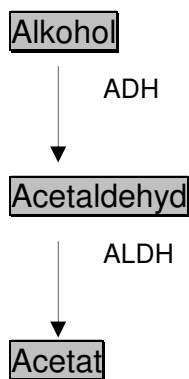
Die Resorptionsphase überschneidet sich mit der zweiten Phase, der Diffusionsphase.

1.4.3.2 Diffusionsphase

Während dieser Phase verteilt sich der Alkohol aus dem intravasalen Wasserraum ins gesamte Körperwasser (neben dem intravasalen Volumen interstitieller und intrazellulärer Wasserraum). Bei guter Durchblutung der Gewebe (inkl. Muskulatur) kann die Diffusion so rasch erfolgen, dass ein steiler Abfall der Blutalkoholkurve (Diffusionssturz) zustande kommt. Auch hier ist die ABAK größer als die VBAK.

1.4.3.3 Eliminationsphase

Die dritte Phase, die Eliminationsphase, ist durch ein Absinken der Blutalkoholkonzentration gekennzeichnet. Dabei stellt die Oxidation des Ethanol zu den Endprodukten Kohlensäure und Wasser mit über 90 % den Hauptweg der Elimination dar. Nur 2-10 % werden unverändert durch die Ausatemungsluft, den Urin und den Schweiß ausgeschieden. Die arterielle Blutalkoholkonzentration ist nun gleich der venösen Blutalkoholkonzentration. Ethanol verteilt sich im gesamten Organismus, und zwar vorrangig im Körperwasser. Der Hauptbiotransformierungsweg (ca. 90-95 %) von Ethanol besteht in der Dehydrierung durch Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und anschließender Oxidation mittels Aldehyddehydrogenase sowie Aldehydoxidase zu Essigsäure.



Akkumulation von Acetaldehyd führt zu Kopfschmerzen, Gastritis, Übelkeit und Schwindel („Kater“). Dieser Effekt liegt der Nutzung von Disulfiram (Antabus®) zur Aversivtherapie der Alkoholabhängigkeit zugrunde. Der Alkoholabbau folgt beim Menschen, weitgehend unabhängig von der Blutalkoholkonzentration, einer Kinetik erster Ordnung und ist, im Gegensatz zum Abbau der meisten anderen exogenen Substanzen, nicht exponentiell. Der Grund hierfür liegt darin, dass schon bei niedrigen Ethanolkonzentrationen das für die Dehydrierung zu Acetaldehyd und ebenso für die weitere Oxidation zu Essigsäure erforderliche Nicotinamidadenindinucleotid (NAD^+) nicht rasch genug nachgeliefert werden kann. Die Bereitstellung von NAD^+ bestimmt somit die Reaktionsgeschwindigkeit.

Ein zweiter, mengenmäßig weniger bedeutsamer oxidativer Abbau (ca. 3-8 %) – ebenfalls zu Essigsäure – erfolgt durch das MEOS und dessen Hauptkomponente,

Cytochrom P450, das durch hohen Alkoholkonsum induzierbar ist. Die Steigerung des MEOS durch chronisch gesteigerten Alkoholkonsum verursacht metabolische Toleranz (LIEBER 2003). Variationen des Enzyms P450 sind die Ursache für verschiedene Geschwindigkeiten des Ethanolabbaus. Chronischer Alkoholkonsum erhöht die Aktivität des Enzyms auf das Zehnfache, was bei chronisch Alkoholsüchtigen zu einer beschleunigten Eliminierung von Ethanol führt. Nur geringe Mengen von Ethanol werden als Konjugate eliminiert (MUTSCHLER 2001).

1.4.4 Pharmakokinetik in der vorliegenden Untersuchung

Durch intravenöse Alkoholapplikation wird die Leber primär umgangen; erst nach Füllen des intravasalen Volumens erfolgt die Leberpassage. Mit Beginn der Alkoholgabe beginnt auch die Umverteilung in die Kompartimente, die durch Alkohol erreicht werden, im Wesentlichen die Muskulatur und parenchymatöse Organe. Dies dauert gemäß unserer Erfahrung circa eine Stunde. Danach entspricht die Infusionsrate der Eliminationsrate durch hepatische Metabolisierung.

Im Gegensatz zur Muskulatur und den parenchymatösen Organen ist die spezifische Durchblutung (Blutfluss pro Masse) im Gehirn deutlich höher, da das Gehirn bei 1,5 % der Körpermasse 15 % des Herzzeitvolumens erhält. Daher ist das Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Gehirn deutlich schneller equilibriert als das übrige Verteilungsvolumen, weswegen die arterielle Alkoholkonzentration ein gutes Annäherungsmaß für die Gehirnexposition darstellt.

Die arterielle Alkoholkonzentration wiederum kann durch Messung der Atemalkoholkonzentration gut abgeschätzt werden, da sie sich eng an deren Verlauf anlehnt (JONES et al. 1997).

1.4.5 Berechnung der maximalen Alkoholkonzentration nach Widmark

In deutschsprachigen Ländern werden Blutalkoholkonzentrationen üblicherweise mit der Formel nach Widmark errechnet (WIDMARK 1932). Der Reduktionsfaktor r dieser Formel ist ein Korrekturfaktor zur Ermittlung des reduzierten Körpergewichts. Er entspricht dem Verhältnis zwischen Gesamtkörperwasser- und Blutwassergehalt.

Der Blutalkohol, angegeben in Promille (‰), berechnet sich mit Hilfe der Widmark-Formel wie folgt:

$$c = (A - \text{Resorptionsdefizit } (\sim 15 \, \%)) / r \cdot G$$

mit

- c = maximal erreichte Blutalkoholkonzentration in g/kg = ‰
 A = aufgenommene Menge an Alkohol in Gramm (g)
 r = Reduktionsfaktor (0,7 für Männer, 0,6 für Frauen)
 G = Masse der Person in Kilogramm (kg)

Der Reduktionsfaktor r ist ein dimensionsloser Faktor (siehe: 1.4.3.1 Resorption und Verteilung).

Beispiel: Eine männliche Person hat in relativ kurzer insgesamt 1 l Bier zu sich genommen. Die Person hat ein Gewicht von 70 kg. Das Bier hat einen Alkoholgehalt von 4 Vol.%, das entspricht einem Alkoholgehalt von 40 cm³. Bei einer Dichte von rund 0,8 g/cm³ hat die Person insgesamt 32 g Alkohol zu sich genommen. Diese Größen in die obige Gleichung eingesetzt ergeben einen Blutalkoholwert von:

$$c (\text{‰}) = (32 \text{ g} - 4,8 \text{ g}) / 0,7 \cdot 70 \text{ kg},$$

ausgerechnet:

$$c = 0,56 \text{ ‰}$$

Die Person erreicht einen rechnerischen Blutalkoholwert von 0,56 ‰.

In dem in Abbildung 1 dargestellten Versuch haben die Probanden 0,6 g Alkohol/kg KG getrunken. Das ergibt 42 g Alkohol, eingesetzt in die Formel

$$c (\text{‰}) = (42 \text{ g} - 6,3 \text{ g}) / 0,7 \cdot 70 \text{ kg}$$

$$c = 0,73 \text{ ‰}$$

Die 1981 von Watson aufgestellte Beziehung zur Berechnung der maximalen Blutalkoholkonzentration lautet

$$c = 0,8 \cdot A / \text{GKW},$$

wobei c die Alkoholkonzentration in Promille,

A die aufgenommene Alkoholmenge in Gramm und

GKW den sogenannten Ganzkörperwasseranteil bedeuten, der für die Alkoholverteilung zur Verfügung steht. Letzterer wurde von Watson empirisch ermittelt. Heute werden beide Berechnungsformeln parallel angewandt.

1.4.6 Alkoholinfusion: Alkohol-Clamp-Technik

Geregelte Größe für die Untersuchung der Entwicklung der akuten Toleranz ist die Alkoholexposition des Gehirns, die zumindest näherungsweise am ehesten durch Bestimmung der Atemalkoholkonzentration und Konversion auf Blutalkohol bestimmt werden kann.

Mit der Entwicklung relativ zuverlässiger Geräte zur Bestimmung der Blutalkoholkonzentration aus der Atemluft wurde ein von O'Connor, Ramchandani et al. vorgeschlagenes, neues Verfahren möglich. Dabei wird Ethanol nicht oral appliziert, sondern infundiert. Durch häufige Messung der AAK bzw. RBAK kann die Infusionsrate so angepasst werden, dass die RBAK über einen beliebig langen Zeitraum auf einem vorher festgelegten Niveau konstant bleibt (sogenannte Alkohol-Clamp-Technik, O'CONNOR et al. 2000, siehe auch Kapitel 3.2.7). Diese Methode erlaubt eine erheblich bessere Kontrolle der unabhängigen Variablen bei der Untersuchung akuter Toleranz als die orale Aufnahme von Alkohol.

Eine Optimierung dieses Modells durch Vermeidung von zielnahen Overshoots und Beschleunigung des Erreichens der Zielalkoholkonzentration (früher nach 20 Minuten, jetzt schon nach 5 Minuten) gelangen Morzorati et al. 2002 am Rattenmodell (MORZORATI et al. 2002).

In der vorliegenden Studie wurde Alkohol als 6%ige Lösung (v/v in Ringer-Lactat) in Abhängigkeit von Körpergewicht, Alter und Geschlecht so infundiert, dass innerhalb von 20 Minuten die Zielkonzentration von 0,6 ‰ erreicht und danach stabil gehalten wurde.

Ab dem Zeitpunkt konstanter RBAK ist eine Änderung der Alkoholwirkung im Verlauf somit ausschließlich auf neuroadaptive Vorgänge zurückzuführen.

1.5 Physiologie der zentralnervösen Steuerung von Nebennieren und Gonaden: das HPA- und HPG-System

In Abbildung 5 erkennt man den schematischen Aufbau der HPA-Achse. CRH wird im Hypothalamus sezerniert und sorgt in der Hypophyse für eine Ausschüttung von ACTH, das seinerseits die Nebennierenrinde (Zona fasciculata) zur Sekretion von Cortisol veranlasst. Das sezernierte Cortisol hemmt rückläufig die Ausschüttung des Releasinghormons aus dem Hypothalamus und von ACTH aus der Hypophyse, was nun zur Abnahme der Cortisolsekretion führt. Die ACTH-Sekretion wird außerdem durch Catecholamine aus dem Nebennierenmark erhöht (Stressreaktion).

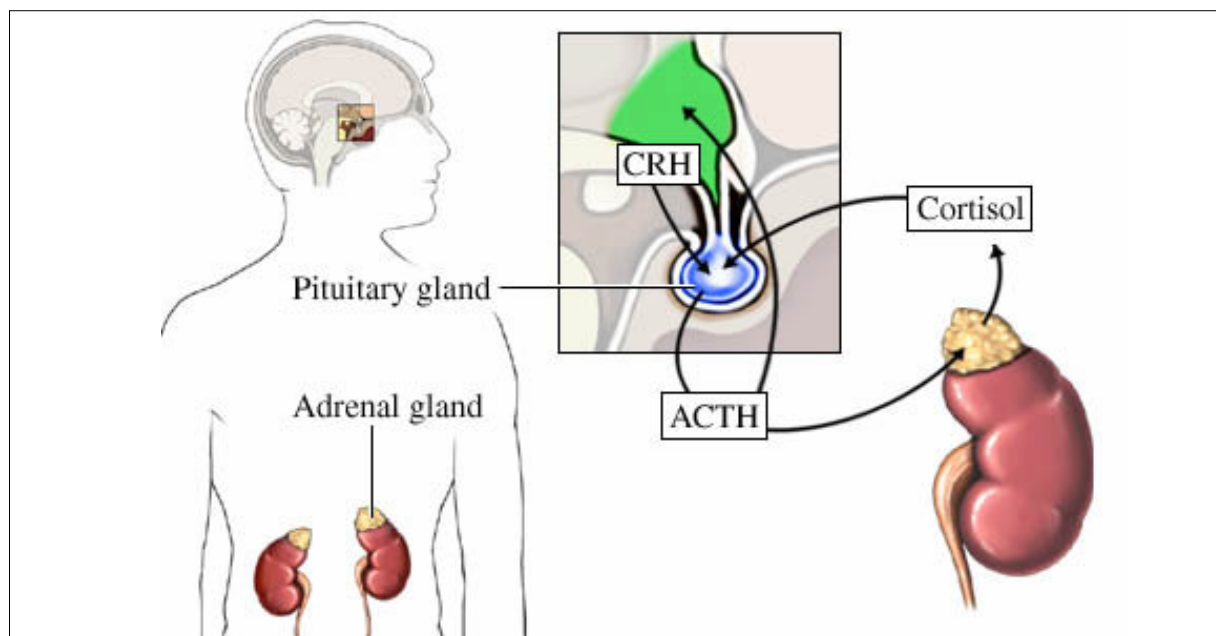


Abb. 5 Die HPA-Achse, schematische Darstellung

Quelle: Northwestern Memorial Hospital 251 East Huron Street Chicago IL

1.5.1 Bestimmung von ACTH und Cortisol

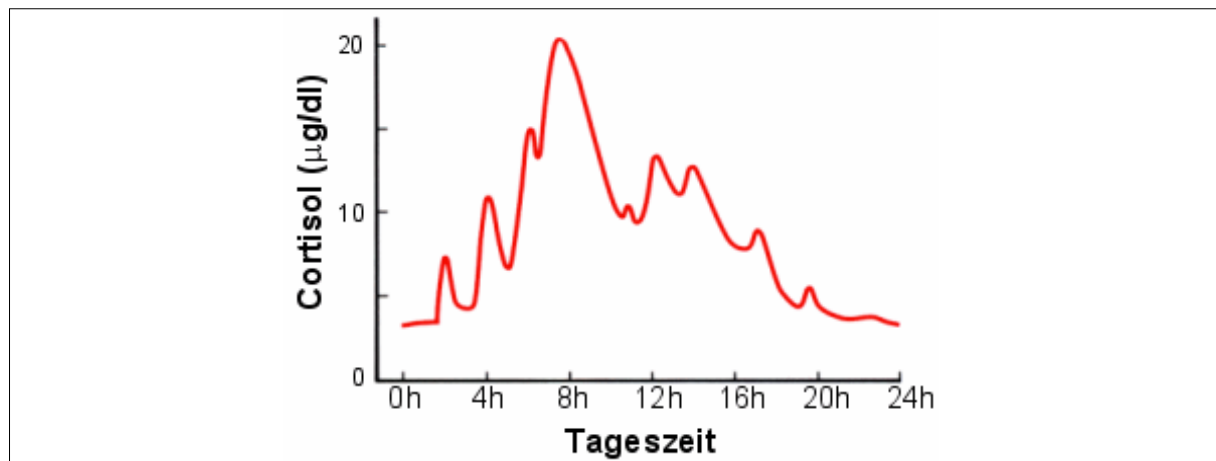


Abb. 6 Cortisol im Tagesverlauf

Quelle: modifiziert nach Guyton, Textbook of Medical Physiology, 10. Auflage, 2000

Cortisol ist ein Glucocorticoid, das in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde (NNR) aus Cholesterin synthetisiert wird. Da es beträchtliche physiologische Schwankungen im Sinne einer Tag-Nacht-Rhythmik zu beachten gilt, sind nachfolgend die jeweiligen Normwerte aufgeführt.

Morgens	5-20µg/dl	140-550nmol/l
Nachts	0-8µg/dl	0-220nmol/l

Tab. 4 Normbereiche von Cortisol im Plasma

Quelle: Jauck und Spitzauer 1988

Die Bestimmung von Plasma-ACTH durch Radioimmunoassays ist bedingt durch seine niedrige Konzentration und Instabilität im menschlichen Plasma schwieriger als die Messung anderer HVL-Hormone, kann aber heute durch die Entwicklung immunoradiometrischer Assays, die mit monoklonalen ACTH-Antikörpern arbeiten, einfach durchgeführt werden.

Die basale morgendliche Konzentration reicht von 20 pg/ml bis 100 pg/ml (4,4 - 22,2 pmol/l). Seine sehr kurze Plasmahalbwertszeit (7 - 12 Minuten) und die pulsatile Sekretion verursachen große und schnelle Fluktuationen in der Plasmakonzentration von ACTH und Cortisol. Die Sekretion von ACTH wird vermittelt durch die Vernetzung der neuronalen Mediatoren CRH und AVP.

CRH stimuliert ACTH pulsatil mit zirkadianer Rhythmik mit einem ersten Aktivitätsmaximum vor dem Erwachen und einem Absinken im Tagesverlauf, dementsprechend auch der Verlauf der Cortisolausschüttung aus der Nebennierenrinde.

Stress jeder Art stimuliert die ACTH-Ausschüttung unabhängig von der Tagesrhythmik. Eine negative Rückkopplung von Cortisol und exogenen Steroiden auf die ACTH-Sekretion agiert sowohl auf Hypophysen- als auch auf Hypothalamus-Ebene: „Fast Feedback“ reagiert auf die Änderungsfrequenz des Cortisolspiegels, d.h. wie oft pro Zeit die Cortisolkonzentration im Blut sich ändert, „Slow Feedback“ reagiert auf die absolute Höhe des Cortisolspiegels (LIBERZON et al. 1997).

1.5.2 LH

GnRH wird vom Hypothalamus freigesetzt und stimuliert die Hypophyse zur Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH. Beide regeln und stimulieren synergistisch das Wachstum und die Funktion der Gonaden (Ovarien und Hoden). Die Bestimmung der LH-Konzentration dient der Aufklärung von Funktionsstörungen innerhalb der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden (HPG-System, WILDT et al. 1993). Chronische Ethanolexposition inhibiert die Sekretion von LH (CICERO et al. 1983). Akute Alkoholadministration in Versuchen an Mensch und Tier ergab keinen signifikanten Einfluss auf den LH-Spiegel (VALIMAKI et al. 1987).

1.5.3 Der Naloxontest

Für die Untersuchung der Dynamik des HPA- und HPG-Systems existieren verschiedene Ansätze. Endogene Opiate führen zu einer tonischen Hemmung der CRH-Sekretion im Hypothalamus und somit zu einer Inhibierung des HPA-Systems. Diese Inhibierung kann durch Naloxonapplikation antagonisiert werden. Naloxon ist ein selektiver, spezifischer, kompetitiver Antagonist von Opiatrezeptoren (d.h. es geht selbst eine Bindung mit Opiatrezeptoren ein) mit einer Plasmahalbwertszeit von 70 Minuten ohne für die Praxis relevante intrinsische Aktivität. Unter den Opioidrezeptoren besitzt Naloxon die größte Affinität zum μ -Rezeptor.

Im Standard-Naloxontest wurde eine Stimulation von ACTH und Cortisol durch Blockierung der endogenen Opioide und dadurch folgende CRH-Freisetzung, d.h. „Hemmung der Hemmung“ festgestellt. Es induziert somit einen Anstieg von ACTH

und Cortisol durch Steigerung der basalen CRH-Freisetzung. Gleichzeitig legen diese Zusammenhänge nahe, dass Opioidrezeptoren den inhibitorischen Effekt von Opioiden auf eine stimulierte CRH-Freisetzung vermitteln (TSAGARAKIS et al. 1990). Akute Naloxonapplikation bewirkt auch einen LH-Anstieg durch Aufhebung der opiat- (vor allem μ - und κ -Rezeptor) und ethanolinduzierten Spiegelabsenkung (MENDELSON et al. 1987), indem es die opiatvermittelte tonische Inhibierung von GnRH schlagartig aufhebt. Als diagnostische Stimulationsmethode wurde der Naloxontest verwendet, da die Stimulation durch den Opiatantagonisten Naloxon auf der Ebene des Hypothalamus und somit zentralnervös stattfindet. Es wird angenommen, dass die Wirkung von Alkohol teilweise durch eine Stimulation endogener Opiate vermittelt wird. Die zu beobachtende Dämpfung des HPA-Systems durch Alkohol steht damit im Einklang.

1.5.4 Vermittlung der Alkoholeffekte auf das HPA- und HPG-System über Opiatrezeptoren

Mäßige Alkoholdosen beeinflussen die Funktionsweise des HPA- und HPG-Systems. Beispielsweise ist nach Alkoholgabe die Cortisol- und ACTH-Sekretion durch pharmakologische Stimulation mit CRH oder Naloxon abgeschwächt (CAMI et al. 1988, WALTMAN et al. 1993), während die spontane Cortisolausschüttung unbeeinflusst bleibt (SARKOLA et al. 1999, INDER et al. 1995). Akute Alkoholapplikation agiert im Wesentlichen über hypothalamische Neurotransmittersysteme, die in die Sekretion hypophysärer Hormone involviert sind: Endogene Opiate inhibieren die hypothalamischen Releasing Hormone, auch CRH und LHRH. Dies ist auch der Grund, weshalb akute Opiatrezeptorblockade durch Naloxon die Sekretion von ACTH, Cortisol und LH stimuliert. Die besondere Relevanz dieses neuroendokrinen Funktionstests rührt von der Beobachtung, dass die HPA-Antwort auf Naloxonstimulation von der Familiengeschichte bezüglich Alkoholismus abhängt: Nach Opiatrezeptorblockade zeigen Personen mit positiver Familienanamnese (FAP) eine höhere HPA-Aktivierung als Personen mit negativer Familienanamnese (FAN). Zwei Studien untersuchten den kombinierten Effekt von Ethanol und Naloxonapplikation beim Menschen und fanden heraus, dass Ethanol die Cortisolantwort stark (CAMI et al. 1988) bzw. die ACTH- und Cortisolantwort schwach reduzierte (JEFFCOATE et al. 1980). Aus diesem Grund erachteten wir die

Untersuchung der neuroendokrinen Antwort auf Opiatrezeptorblockade, d.h. der akuten Toleranz, als vielversprechende Möglichkeit zur Beobachtung zentralnervöser Adaptationsprozesse, die im Zeitverlauf während eines Alkoholexperimentes auftreten.

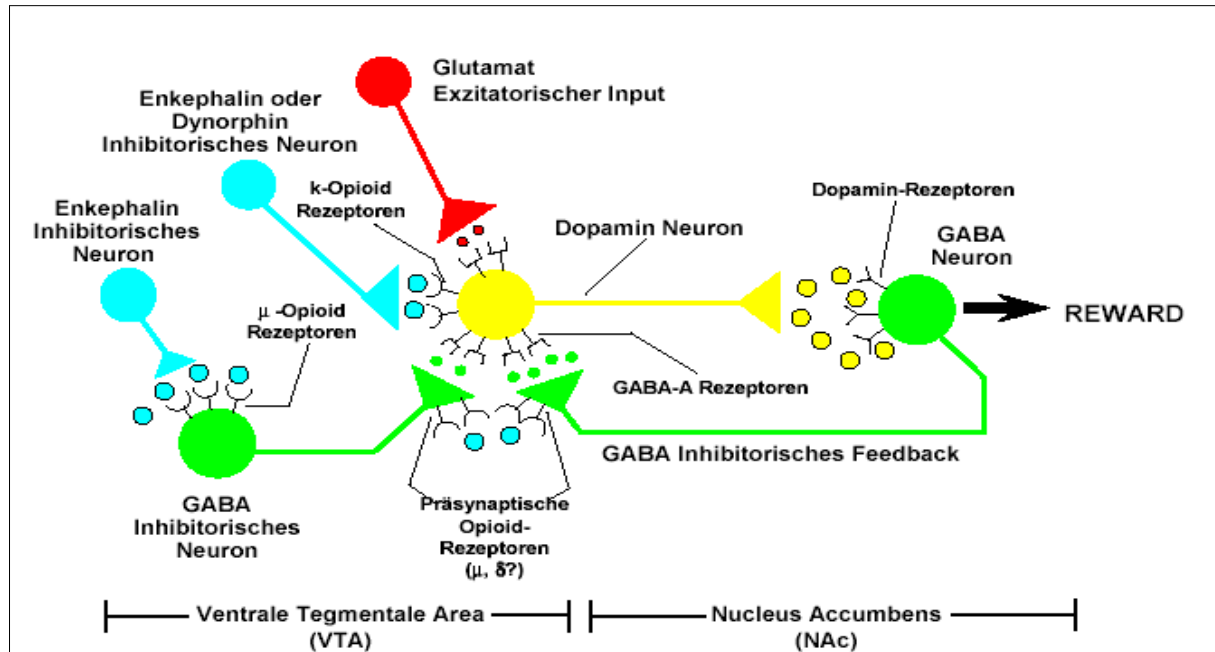


Abb. 7 Alkohol als Verstärker: Neurotransmitter

Quelle: © Alcohol Medical Scholars Program, VA Ramchandani, Indiana University School of Medicine (modifiziert)

Untersuchungen von Ethanoleffekten auf das Opiatsystem des Gehirns sind aufgrund ihrer Komplexität schwierig durchzuführen. Herz et al. konnten unter akuter Alkoholexposition einen Anstieg endogener Opiode nachweisen (HERZ et al. 1983), ein Effekt, der bei Administration hoher Ethandosen wiederum ausbleibt (RYDER et al. 1981). In Experimenten an unterschiedlichen Rattenstämmen (freiwillig alkoholkonsumierende und nicht freiwillig alkoholkonsumierende Ratten) konnte nachgewiesen werden, dass sich die endogenen Opiode signifikant unterscheiden und der spontane Alkoholkonsum durch intrazerebrale Injektion von selektiven μ -Rezeptor-Antagonisten reduziert werden kann (GIANOULAKIS et al. 1992). Gianoulakis et al. bestimmten hierzu den Gehalt an POMC-mRNA und beta-EPLIR in verschiedenen Hirnregionen und der Hypophyse bei beiden Rattenstämmen unter basalen Bedingungen und konnten nachweisen, dass es genetisch determinierte Unterschiede im Hypophysen- und Endorphinsystem zwischen beiden Stämmen gibt, was in der Ausprägung des spontanen Alkoholkonsumverhaltens eine wichtige Rolle

spielt. Bezüglich des HPA-Systems führt akute Alkoholgabe zu einer leichten Inhibierung, die am deutlichsten an der verminderten Reagibilität nach Gabe von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH-Test) nachweisbar ist (WALTMAN et al. 1993). Jedoch können hohe Alkoholdosen über die Auslösung von Übelkeit zu einer Erhöhung von AVP führen, wodurch wiederum sowohl ACTH als auch Cortisol ansteigen können (INDER et al. 1995). Es wird angenommen, dass die Wirkung von Alkohol teilweise durch eine Stimulation endogener Opiate vermittelt wird; die zu beobachtende Dämpfung des HPA-Systems durch Opiate steht damit im Einklang (CAMI et al. 1988). Die Beteiligung endogener Opiate dabei ist möglicherweise für die Suchtentstehung besonders relevant, da Hochrisikoprobanden für Alkoholabhängigkeit in nüchternem Zustand nach Naloxon-Infusion eine erhöhte ACTH- und Cortisolantwort zeigen, was dafür spricht, dass ihr opiaterger Tonus dauerhaft erhöht ist und ihre opiaterge Kontrolle über die HPA-Achse stärker ausgeprägt ist (WAND et al. 1999 a und b, HERNANDEZ-AVILA et al. 2002). In Abbildung 8 erkennt man die signifikant erhöhte ACTH-Antwort von FAP männlichen Testpersonen zum Zeitpunkt 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten nach Naloxonapplikation, in Abbildung 9 die entsprechend erhöhte Cortisolausschüttung bei PAP/PAN Probanden im Naloxontest.

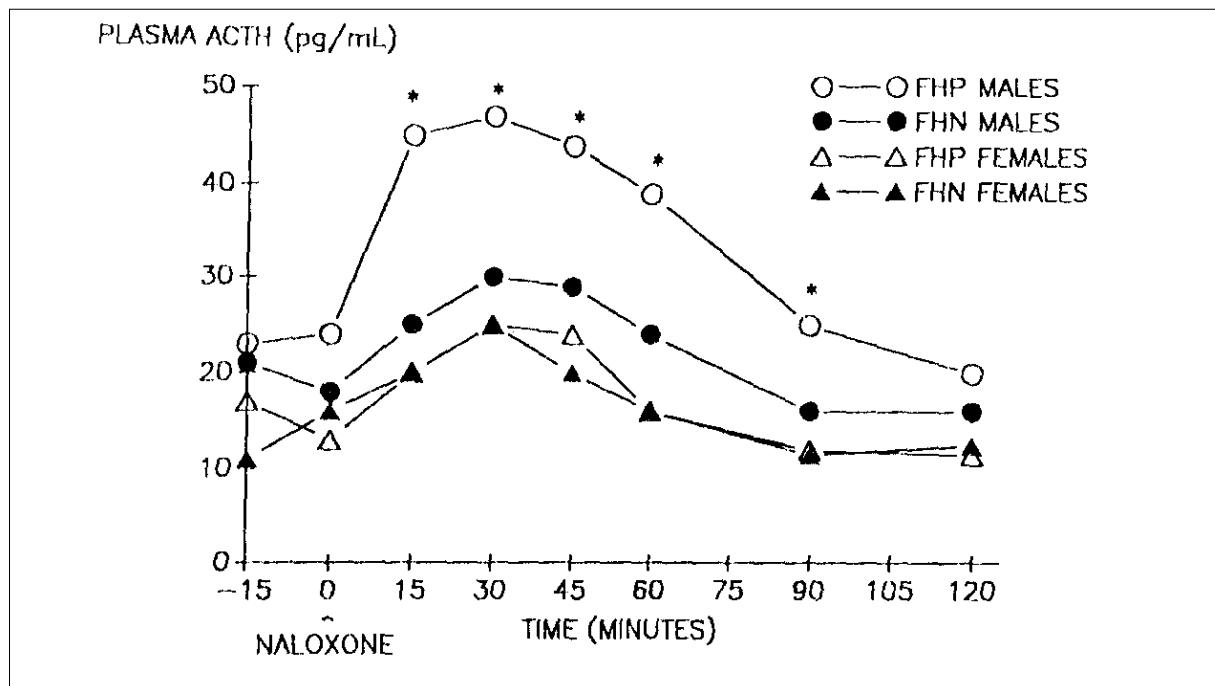


Abb. 8 ACTH-Verlauf im Naloxontest bei FAP/FAN-Probanden

Quelle: Wand GS, Mangold D, Ali M. Adrenocorticotropin responses to naloxone in sons of alcohol-dependent men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999, 84:64-68

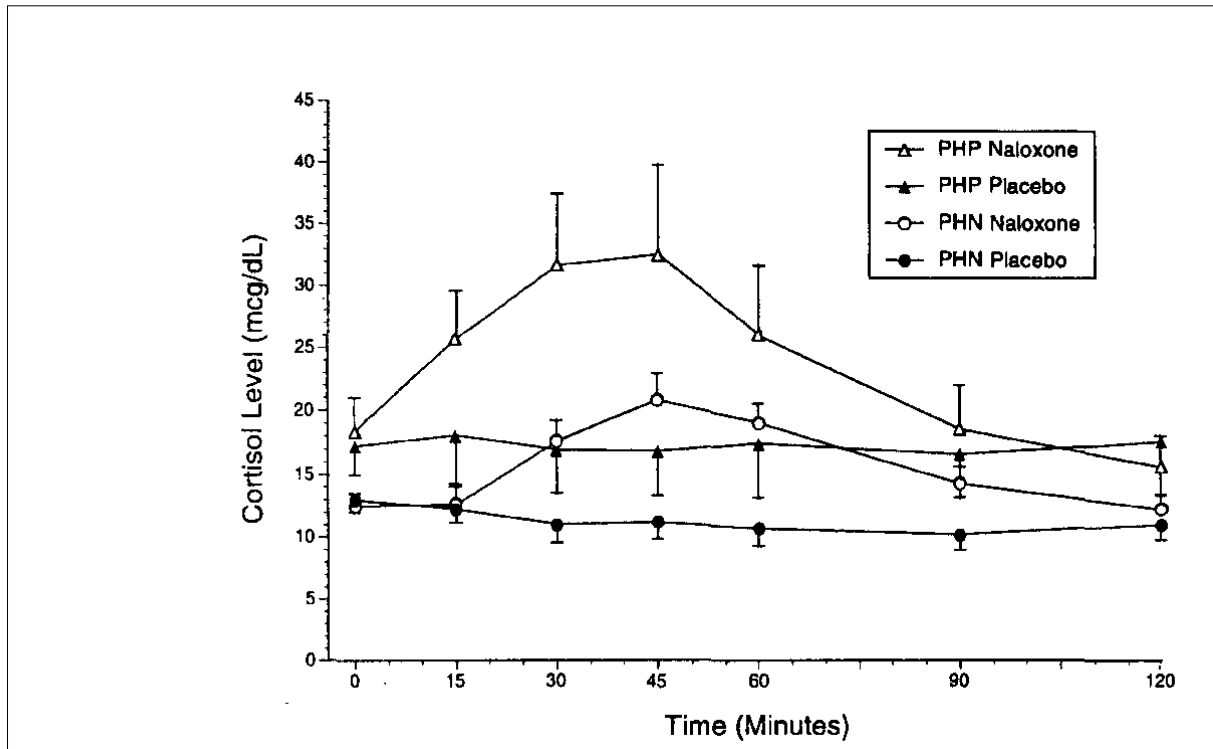


Abb. 9 Cortisol im Naloxontest bei PHP/PHN Probanden

Quelle: Hernandez-Avila CA, Oncken C, van Kirk J, Wand G, Kranzler H, Adrenocorticotropin and cortisol responses to a naloxon challenge and risk of alcoholism, Society of Biological Psychiatry 2002, 51: 652-658

Die basalen Plasma-ACTH- und β -Endorphin-Spiegel sind bei chronischen Alkoholikern niedriger, Plasmacortisolspiegel jedoch höher als bei Nichtalkoholikern („ACTH- Blunting“). Für diesen Effekt macht man einerseits eine alkoholinduzierte Dysfunktion der HPA-Achse verantwortlich, andererseits eine gesteigerte Tagesproduktionsrate entweder durch Inhibierung des negativen Glucocorticoid-Feedbacks oder durch Stressinduktion bei Alkoholentzug. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre eine gesteigerte ACTH-Sensitivität der Nebennierenrinde bei Alkoholikern, die zu erhöhtem Cortisol bei gleichzeitig erniedrigtem ACTH führen könnte (GIANOULAKIS et al. 2003).

2 Hypothesen und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht folgende beiden Hypothesen:

1. Naloxon induziert eine Aktivierung des HPA-Systems.
2. Dieser Effekt ist zwei Stunden nach Beginn der Alkoholexposition weniger ausgeprägt als zu Beginn der Alkoholexposition.

3 Methoden

3.1 Versuchsteilnehmer

3.1.1 Einschlussuntersuchung

Bei den Probanden in der von uns durchgeführten Studie handelte es sich um 15 vollständig körperlich und psychisch gesunde Männer im Alter von 20-32 Jahren (Median 25 Jahre), die wir durch Aushänge und Inserate rekrutierten. Ihr bisheriger Alkoholkonsum lag im Rahmen sozialen Trinkens, d.h. wöchentlich ein- bis dreimaliger Alkoholkonsum von je bis zu 40 g.

Die Einschlussuntersuchung umfasste eine eingehende Probandenaufklärung über den Versuchsablauf, ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme zur Untersuchung von Serum-Routineparametern (Gerinnung, Elektrolyte, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsparameter, Glucose, Blutfette), Blutbild, BSG, Drogen-Screening im Urin, EKG, strukturierte Befragungen zum Ausschluss von Alkoholmissbrauch und Alkoholabhängigkeit: M-CIDI (WITTCHEN et al. 1995), MALT (FEUERLEIN 1979).

Des Weiteren befragten wir die Probanden mit Hilfe des Time Line Follow-Back Kalenders (SOBELL UND SOBELL 1992) nach ihren bisherigen Trinkgewohnheiten. Hierbei sollten die Probanden mit Hilfe ihres eigenen Terminkalenders ungefähr nachvollziehen, wie oft und in welchen Mengen sie in den letzten drei Monaten alkoholische Getränke konsumiert hatten. Nach einem speziell berechneten Punktesystem wurden die verschiedenen Alkoholika unterschiedlich bewertet, so dass sich für jeden Tag der betreffenden drei Monate ein bestimmter Punktwert ergab (siehe Anhang).

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren jegliche akute oder chronische internistische, neurologische oder psychische Erkrankungen, insbesondere das Vorliegen von akuten lokalen oder systemischen Infekten, bösartigen Neubildungen, Anämien oder Koagulopathien, Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselstörungen, Adipositas mit Body Mass Index $> 30 \text{ kg/m}^2$, Psychosen, somatoforme Störungen, Essstörungen aktuell oder in der Vorgeschichte und Persönlichkeitsstörungen, sowie aktuelle oder in der Vorgeschichte aufgetretene

degenerative oder demyelinisierende Erkrankungen des Nervensystems, Epilepsien, Polyneuropathien, Glaukom, rheumatisches Fieber und rheumatische Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie mit Werten > 140/85 mmHg, ischämische Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz jeglicher Ausprägung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Arteriosklerose, asthmatische und allergische sowie kardial bedingte Lungenerkrankungen, gastroenterale Ulzera, Gastritis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Lebererkrankungen jeglicher Art, Cholelithiasis, Cholezystitis, Pankreatitis, Gicht, Kollagenosen jeglicher Art, glomeruläre oder tubulointerstitielle Nierenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Urolithiasis.

Eine Einnahme von Medikamenten oder Drogen, Operationen, Unfälle, Schutzimpfungen jeglicher Art, bedeutende Prüfungen oder andere bedeutende Lebensereignisse innerhalb von 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn schloss eine Versuchsteilnahme aus. Auch Probanden mit Alkohol- oder Drogenabusus oder -abhängigkeit in der Vorgeschichte, erstgradigen Verwandten mit Alkoholabusus, depressiven Erkrankungen (Beck Depressions Inventar = BDI, 21 Items mit 4-Punkte-Selbsteinschätzungsskala) oder Psychosen und gesunde Probanden, die alkoholabstinent leben oder nur sehr wenig Alkohol konsumieren (weniger als 1 Mal/ Woche), konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da die Applikation eines Suchtmittels in größerem Ausmaß als gewohnt aus ethischen Aspekten nicht vertretbar ist.

3.2 Versuchsablauf

3.2.1 Zeitplan

Die Probanden befanden sich während des gesamten Versuchszeitraumes in bequem sitzender Position, die sie nur zum Aufsuchen des WC und zur Messung des Körperschwankens (jeweils ca. 5 Minuten) verließen.

Während des Versuchs wurden je vier (lange Versuche) bzw. fünf (kurze Versuche) „Messblocks“ durchgeführt.

Gruppe A → Kurzer Versuchstyp = im Folgenden auch „Initialer Alkoholeffekt“ genannt = Naloxonapplikation zu Beginn der Alkoholinfusion

Gruppe B → Langer Versuchstyp = im Folgenden auch „Alkoholeffekt nach Adaptation“ genannt = Naloxonapplikation 2 Stunden 25 Minuten nach Alkoholinfusionsbeginn.

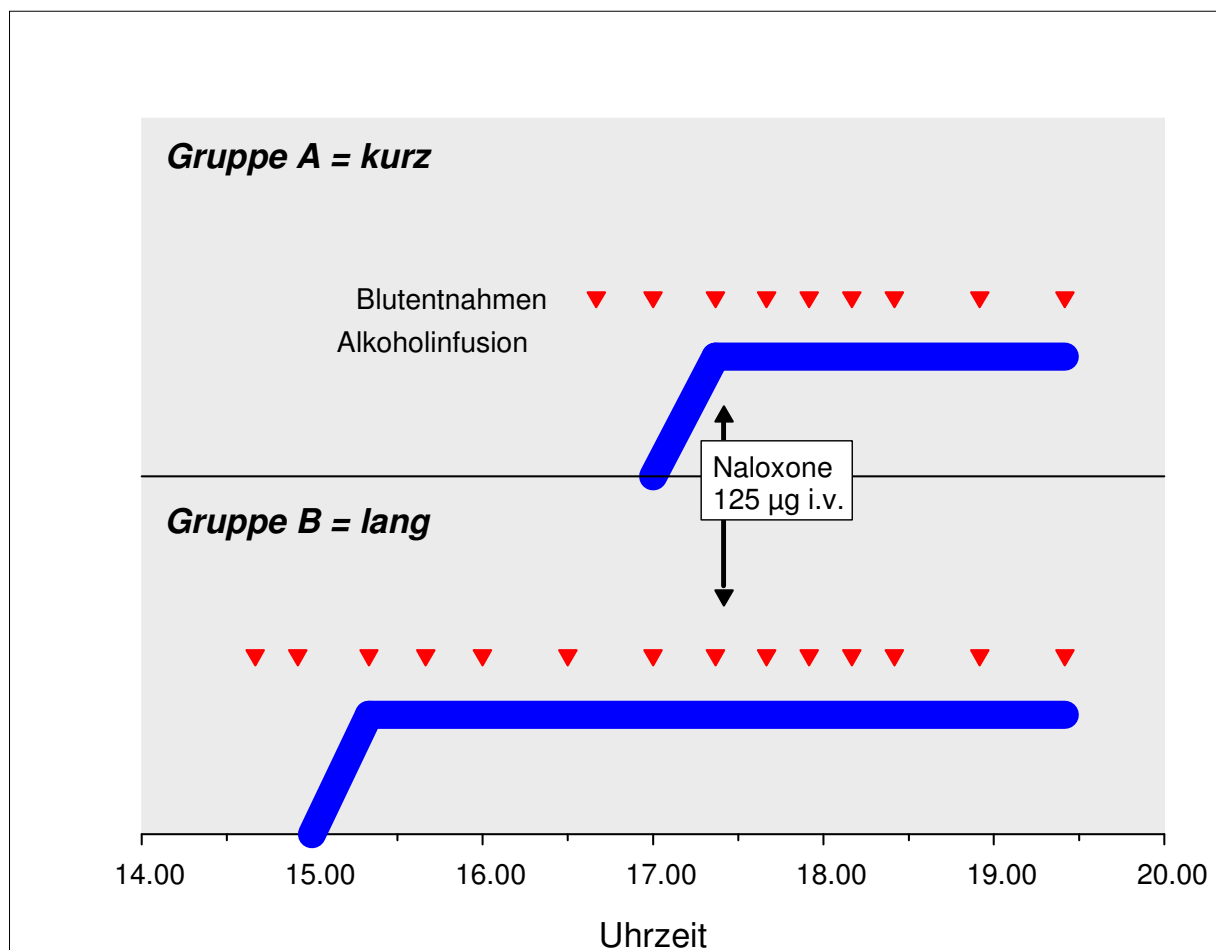


Abb. 10 Versuchsablauf in den beiden Gruppen

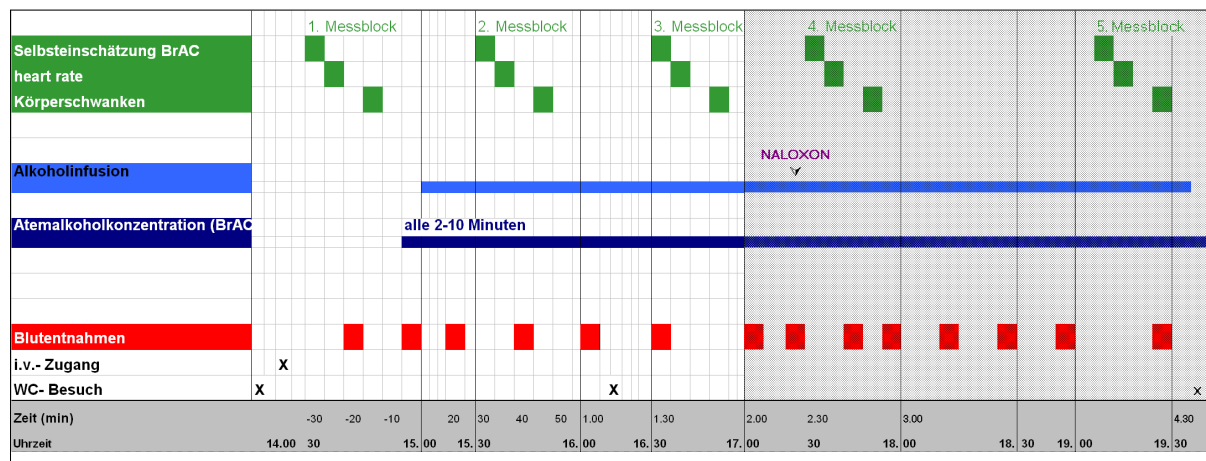


Abb. 11 Beispiel für Versuchsablauf Gruppe B

Gruppe A analog dazu, jedoch Infusionsstart 17.00 Uhr, Infusionsende um 19.30 Uhr, Naloxonapplikation um 17.25 Uhr

Beide Gruppen wurden an je zwei Versuchstagen untersucht, am ersten Tag mit Infusion von 6 % Ethanol in Ringer-Lactat-Infusionslösung, am zweiten Tag mit Infusion von Placebo (Ringer-Lactat-Infusionslösung). Die Gabe von Alkohol erfolgte dabei nur einfachblind, da eine Verblindung des Versuchsleiters in diesem Fall nicht möglich war. In Gruppe A wurde der Naloxontest baldmöglichst, d.h. 25 Minuten nach Beginn der Ethanol- bzw. Placeboinfusion begonnen, diese Untersuchung dauerte jeweils ca. 4 Stunden. In Gruppe B begann der Naloxontest erst 2 Stunden nach Infusionsbeginn und verlief danach wie bei Gruppe B; dadurch ergab sich eine Untersuchungsdauer von jeweils 6 Stunden. Die Zuordnung zu Gruppe A und B erfolgte randomisiert.

3.2.1.1 Gruppe A

Die Untersuchung begann um 15.45 Uhr und endete um 19.30 Uhr. Während der 75minütigen Eingewöhnungszeit wurde zunächst an beiden Unterarmen je ein venöser Zugang für Infusion und Blutentnahmen angelegt. Um 16.40 Uhr erfolgte eine erste basale Blutentnahme. Ab 17.00 Uhr wurde mit der intravenösen Infusion der 6%igen Alkohollösung begonnen. Ziel war dabei das Erreichen einer RBAK von $0,6 \pm 0,05 \%$ innerhalb von 20 Minuten. Die Einstellung der dafür benötigten Infusionsrate war einerseits durch im Vorfeld berechnete Werte, andererseits durch die jeweilige Ist-Atemalkoholkonzentration (Messgerät zur Bestimmung der Alkoholkonzentration in der Atemluft) bestimmt. Diese wurde anfangs engmaschig, d.h. alle 2-4 Minuten gemessen, somit war gewährleistet, dass auf ein eventuelles

Überschießen der Atemalkoholkonzentration adäquat reagiert werden konnte. Sobald die Zielkonzentration von 0,6 +/- 0,05 ‰ über einen Zeitraum von 40-50 Minuten stabilisiert war (steady state), genügte eine Kontrolle in ca. zehnminütigen Abständen.

Um 17.25 Uhr wurde 0,125 mg/kg KG Naloxon über einen Zeitraum von 2 Minuten injiziert. Blutentnahmen (jeweils 7 ml) zur Bestimmung von Cortisol, ACTH und LH erfolgten zu folgenden Zeitpunkten (a = Infusionsbeginn, x = Naloxonapplikation):

1. a - 20 min
2. a - 1 min
3. a + 22 min
4. a + 40 min (= x+15 min)
5. a + 55 min (= x+30 min)
6. a + 70 min (= x+45 min)
7. a + 85 min (= x+60 min)
8. a + 115 min (= x+90 min)
9. a + 145 min (= x+120 min).

Um a - 30 min,
a + 30 min,
a + 90 min und
a + 130 min

wurde jeweils ein Messblock abhängiger Variablen zur Untersuchung der Alkoholtoleranz durchgeführt. An einem weiteren Messtag, der mindestens eine Woche nach dem ersten Untersuchungstag stattfand, wurde die Alkohollösung durch eine Ringer-Lactat-Lösung (= Placebo) ersetzt. Untersuchungszeitraum, Versuchsvorbereitung, Zeitpunkt und Anzahl der Blutentnahmen entsprachen hierbei dem Vorgehen des ersten Versuchstages. Ab 17.00 Uhr wurde mit der Infusion der Ringer-Lactat-Lösung begonnen. Um 17.25 Uhr wurde, entsprechend dem Design des 1. Versuchstages, Naloxon injiziert, danach folgte der Versuchsablauf dem oben beschriebenen.

3.2.1.2 Gruppe B

Grundsätzlich entsprach der Versuchsablauf von Gruppe B dem von Gruppe A, jedoch begann die Ethanolinfusion bereits 2 Stunden vor Naloxongabe. Die Untersuchung begann um 13.45 Uhr und endete um 19.30 Uhr. Ab 15.00 Uhr wurde mit der Infusion der 6%igen Alkohollösung begonnen. Um 17.25 Uhr wurde 0,125 mg/kg KG Naloxon über einen Zeitraum von 2 Minuten injiziert.

Blutentnahmen (jeweils 7 ml) zur Bestimmung von Cortisol, ACTH und LH erfolgten zu folgenden Zeiten (a = Infusionsstart, x = Naloxonapplikation):

1. a - 20 min
2. a - 1 min
3. a + 20 min
4. a + 40 min
5. a + 60 min
6. a + 90 min
7. a + 120 min
8. a + 142 min
9. a + 160 min (= x + 20 min)
10. a + 175 min (= x + 35 min)
11. a + 190 min (= x + 50 min)
12. a + 205 min (= x + 65 min)
13. a + 265 min (= x + 125 min).

Auf eine Bestimmung des VBAK wurde verzichtet. Aufgrund der Zeitverzögerung bei der Analyse der Laborwerte wäre keine Anpassung der Infusionsrate aufgrund der ermittelten VBAK möglich gewesen.

Um a - 30 min,
a + 30 min,
a + 90 min,
a + 150 min und
a + 250 min

wurde jeweils ein Messblock abhängiger Variablen zur Untersuchung der Alkoholtoleranz durchgeführt. Der zweite lange Untersuchungstag verlief analog zum ersten, jedoch wurde nun die Alkoholinfusion durch eine Ringer-Lactat-Lösung ersetzt. Die Untersuchung begann um 13.45 Uhr und endete um 19.30 Uhr. Ab 15.00 Uhr wurde mit der Infusion der Ringer-Lactat-Lösung begonnen. Um 17.25 Uhr wurde Naloxon injiziert.

3.2.2 Maße der akuten Alkoholtoleranz

In unseren Experimenten untersuchten wir neben den beschriebenen Hormonsystemen Herzraten, BAES und Körperschwanken (SCHUCKIT 1985).

3.2.2.1 Herzfrequenzmessung

Am Thorax des Probanden werden drei EKG-Elektroden appliziert, mit deren Hilfe die Herzaktion über fünf Minuten je Messblock aufgezeichnet wird. Der Proband sitzt dabei entspannt, schließt die Augen und bewegt sich nicht. Im Raum herrscht währenddessen absolute Stille.

3.2.2.2 Biphasic Alcohol Effects Scale (BAES)

Anhand visueller Analogskalen soll der Proband Auskunft über Alkoholeffekte geben. Die BAES-Skala berücksichtigt sowohl stimulierende als auch sedierende Alkoholeffekte und spiegelt somit eine Vielzahl subjektiver, alkoholinduzierter Effekte auf die Versuchspersonen wieder. Stimulierende und sedierende Effekte variieren bei der BAES-Skala mit der Dosierung und korrelieren signifikant mit dem Grad der Alkoholintoxikation (EARLEYWINE UND ERBLICH 1996). Dabei markiert der Proband auf einer 100 mm langen horizontalen Linie, wie sehr er der jeweiligen Aussage zustimmt.

0 mm entsprechen hierbei „überhaupt nicht“, 100 mm entsprechen „extrem“. Die BAES lag ursprünglich nur in englischer Sprache vor, wir übersetzten die jeweiligen Items, um den Probanden das Ausfüllen der Fragebögen zu erleichtern, die deutsche Version ist daher für eine Auswertung nach Standardmethodik nicht validiert.

Tab. 5 BAES der sedierenden und stimulierenden Items

BAES „Sedierend“	BAES „Stimulierend“	Zusätzliche Fragen
Ich fühle mich träge	Ich bin voller Tatendrang	Meine Probleme sind nicht so wichtig
Ich fühle mich wie betäubt	Ich bin aufgeregt	Die Zeit vergeht schneller als sonst
Mein Kopf fühlt sich schwer an	Ich bin gut drauf	Jetzt hätte ich Lust, etwas (alkoholisches) zu trinken
Das Denken geht langsamer als sonst	Ich bin gesprächig	Mir gehen viele Ideen durch den Kopf
Ich kann mich nur schwer konzentrieren	Ich bin angeregt	So wie jetzt möchte ich mich länger fühlen
Ich fühle mich schlapp	Ich fühle mich stark	Mir ist übel
Ich fühle mich niedergeschlagen	Ich bin in Hochstimmung	Mit einem Schluck (Alkohol) würde ich mich besser fühlen
		Ich spüre ein Taubheitsgefühl am Körper
		Ich sehe nicht mehr so gut wie sonst
		Mir ist schwindelig
		Es drängt mich, etwas (Alkoholisches) zu trinken
		Ich fühle mich locker und gelöst
		Ich bin nüchtern
		Insgesamt fühle ich mich gerade wohl
		Ich bin betrunken
		Ich bin benommen

3.2.2.3 Messung des Körperschwankens

Bei der Untersuchung des Körperschwankens steht der Proband auf einem festen Plateau. Sein Oberkörper ist über eine flexible Verbindung mit einer eigens dazu konstruierten Messvorrichtung verbunden, die über einen Zeitraum von einer Minute das Körperschwanken bei geschlossenen Augen registriert. Zwei Schnüre sind über

Umlenkrollen mit Lichtschranken verbunden, deren Umdrehungen somit registriert werden können. Auslenkungen des Thorax in jede Richtung können mit dieser Vorrichtung gemessen werden. Die Probanden wurden angewiesen, während einer Minute mit geschlossenen Augen und eng beieinanderstehenden Füßen möglichst ruhig dazustehen und sich nicht zu bewegen.



Abb. 12 Apparatur zur Messung des Körperschwankens

3.2.3 Bestimmung der Atemalkoholkonzentration

Die Bestimmung der Atemalkoholkonzentration erfolgte mittels des auch bei der Polizei üblicherweise verwendeten Atemalkohol-Vortestgerätes Dräger Alcotest 7410 plus (Dräger Sicherheitstechnik, Lübeck). Es ermittelt die Atemalkoholkonzentration mit einem elektrochemischen Sensor. In diesem Messsystem befördert der von einem Elektromotor angetriebene Kolben eine Luftprobe genau festgelegten Volumens (ca.

1 cm³) in eine Probenannahmekammer. Dort analysiert der elektrochemische Sensor die Atemprobe mit hoher Genauigkeit auf Ethanol. Im Sensor befinden sich eine Messelektrode und eine geringe Menge von Elektrolyt. Der Elektrolyt und das Elektrodenmaterial sind so gewählt, dass der zu analysierende Alkohol an der Katalysatorschicht der Messelektrode elektrochemisch oxidiert wird. Dabei fließen die bei der Reaktion an der Elektrode frei werdenden Elektronen über die Anschlussdrähte als Strom in die Geräteelektronik ab.

3.2.3.1 Querempfindlichkeit auf andere Substanzen als Alkohol

Im Gerät wird ein elektrochemischer Sensor verwendet, bei dem Querempfindlichkeiten auf andere Gase funktionsbedingt nicht völlig ausgeschlossen werden können. Deshalb ist eine allgemeine Angabe nicht möglich. In Zusammenhang mit dem Einsatz des Sensors zur Messung der Atemalkoholkonzentration wurden jedoch die wesentlichsten in diesem Bereich vorkommenden Querempfindlichkeiten untersucht. So weist das Gerät in den relevanten Konzentrationen keine Querempfindlichkeiten zu Aceton, Ammoniak und Kohlendioxid auf. So kann zum Beispiel Aceton, das in der Atemluft von Diabetikern oder bei Hungerkuren vorkommt, das Messergebnis nicht verfälschen, da die Gruppe der Ketone an den Messelektroden nicht reagiert (Drägerheft, LAGOIS et al. 2002).

3.2.3.2 Messbereich

Der Messbereich des verwendeten Gerätes reicht bei Atemalkoholkonzentration von 0,00 bis 1,50 mg/l (Ethanol-Masse pro Atemvolumen bei 34°C und 1013 hPa). Dies ergibt als RBAK 0,00 bis 3,15 ‰ (Ethanol-Masse pro Blutvolumen bei 20°C und 1013 hPa).

Bei der Angabe dieser Daten wird ein Umrechnungsfaktor von 2100 zwischen Atem- und Blutalkoholkonzentrationsangaben verwendet.

3.2.3.3 Probenahme

Die mindestens nötige Blasedauer beträgt 4 bis 12 sec (abhängig von der Blasstärke), der minimale Atemstrom > 6 l/min bei einem Mindestatemvolumen > 1,2 l. Die Gefahr von Fehlermessungen wird hier gerätebaulich verhindert, da das Gerät bei zu niedrigem Atemstrom bzw. Blasedauer eine Fehlermeldung ausgibt. Verfälschungen durch Hypo-

bzw. Hyperventilation werden durch entsprechende Instruktion der Probanden ausgeschlossen.

3.2.3.4 Messgenauigkeit

Der in der Gebrauchsanweisung des Alcotest 7410 spezifizierte maximale Fehler der Wiederholbarkeit mit Ethanolstandard beträgt

bei 0 bis 1 ‰ $\pm 0,05$ ‰ oder

bei 0 bis 0,5 mg/l $\pm 0,03$ mg/l.

Deswegen werden Ergebnisse unter 0,05 ‰ vom Gerät als Null angegeben. Durch Verwendung ein und desselben Messgerätes in allen von uns durchgeführten Messungen liegt bei potentiellen Fehlmessungen ein systematischer Fehler vor, der für unser Experiment keine Auswirkung hätte. Ausschlaggebend für die Messungen in unseren Versuchen ist die intraindividuelle Entwicklung der Alkoholkonzentrationsverläufe.

3.2.3.5 Konversion der Atemalkoholmessungen in Blutalkoholkonzentrationen

Ausgehend von der Annahme, daß die Alkoholkonzentration der Alveolarluft durchschnittlich um den Faktor 2100 unter der Blutalkoholkonzentration liegt, wurde das Gerät so eingestellt, dass es Blutalkoholwerte (Einheit ‰) anzeigte, die mit einem Konversionsfaktor von 2100 aus den gemessenen Atemalkoholwerten errechnet wurden (zur Problematik dieser Vorgehensweise vgl. 5.2). Somit entspricht eine unsererseits angegebene RBAK von 0,6 ‰ einem Atemalkoholwert von 0,29 mg/l. Bei der Rückrechnung von Atemalkohol auf die Alkoholkonzentration in venösem Blut ist in Abhängigkeit von der Resorptionsphase und Umgebungsfaktoren wie z.B. der Temperatur eine mögliche Streuung des Umrechnungsfaktors von 1700 – 2800 (PENNING 1997) zu beachten.

Die Korrelation von AAK mit der ABAK schwankt jedoch wesentlich weniger (JONES et al. 1997). Wir nehmen deshalb an, durch Messung der AAK eine zuverlässige Schätzung der ABAK zu erhalten, die zwar mit einem systematischen Fehler aufgrund der Umrechnung behaftet sein kann, welcher sich im zeitlichen Verlauf des Experimentes jedoch immer gleich auswirkt. Wegen der hohen spezifischen Durchblutung des Gehirns (vgl. Punkt 1.4.4) legten wir zudem einen engen Zusammenhang zwischen ABAK und Gehirnexposition zugrunde. Deshalb scheint uns der Rückschluss von der AAK über die rechnerische BAK auf die Gehirnexposition für

die Untersuchung der akuten Toleranz eine gut geeignete Methode. Dagegen ist die BAK in peripher zugänglichen Venen in unseren Experimenten ein ungeeignetes Maß, die Gehirnexposition abzuschätzen. Aus diesem Grund akzeptierten wir, daß die Rückrechnung von AAK auf die peripher venöse BAK in unseren Experimenten fehlerbehaftet ist.

3.2.3.6 Eigene Messungen zur Reproduzierbarkeit der Atemalkoholmessungen mit dem Alcotest 7410

Zur Reproduzierbarkeit der in unseren Versuchen durchgeführten Atemalkoholbestimmungen führten wir folgendes Validierungsexperiment durch (sh. Abb.10). Zum Zeitpunkt 00 Minuten und 20 Minuten wurde von einem Probanden 0,3 g/kg KG Ethanol als Mischgetränk (Ethanol in Fruchtsaft) oral aufgenommen.

80 Minuten nach Ende der oralen Alkoholaufnahme, d.h. nach zu erwartender Equilibrierung der Verteilungsvolumina im „steady state“, wurden 31 unmittelbar aufeinander folgende Messungen (Gerät: Alcotest 7410) durchgeführt (ZIMMERMANN et al. 2002A und 2004A).

Gemessen wurde in schnellstmöglich aufeinander folgendem Abstand, also ca. 2 Messungen pro Minute. Die Reihenuntersuchung ergab einen Median von 0,45 ‰ (range 0,44-0,48).

Dieses Validierungsexperiment zeigt, dass die Reproduzierbarkeit besser ist als seitens des Herstellers garantiert (0,05 ‰ Abweichung vom tatsächlichen Wert laut Herstellergarantie).

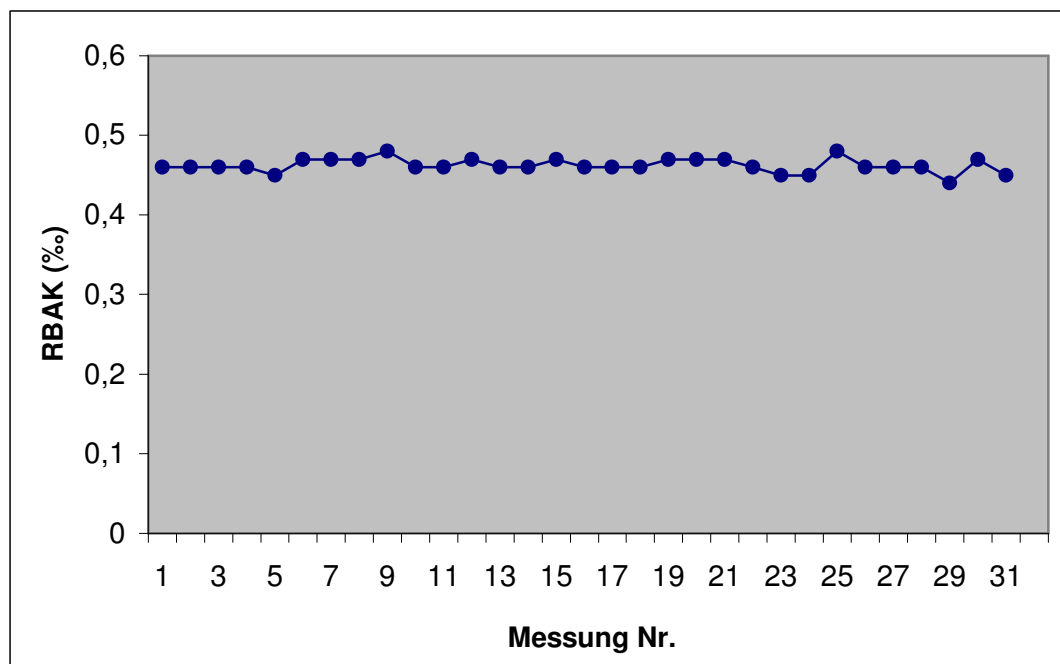


Abb. 13 Validierungsexperiment zur RBAK-Bestimmung

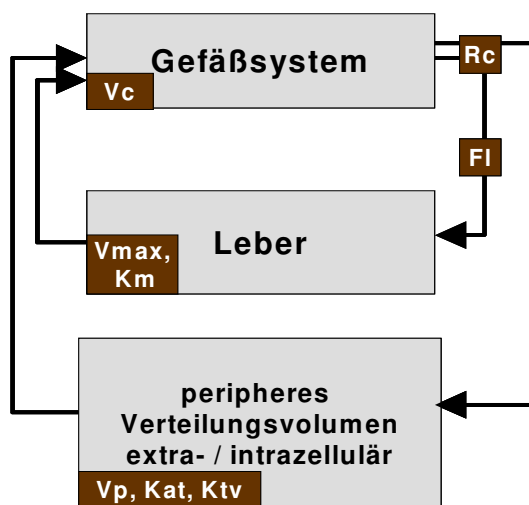
3.2.4 Infusionsmengenberechnung

Die absolute Menge an verabreichtem Alkohol wird nach dem unten abgebildeten Modell individuell bestimmt. Beispielsweise bekam ein 83 kg schwerer Proband für einen vierstündigen Versuch 1,7 l 6%ige Infusionslösung entsprechend 102 ml Ethanol infundiert. Um bei den Probanden binnen 20 Minuten eine RBAK von $0,60 \pm 0,05$ ‰ zu erreichen und diese dann über den gesamten Versuchszeitraum konstant zu halten, verwendeten wir in unserer Studie das von O'Connor, Ramchandani und Li etablierte PBPK-Modell (physiologically based pharmacokinetic model of alcohol elimination and distribution) zur Berechnung der benötigten Alkoholinfusionsrate (O'CONNOR et al. 2000). Hierbei handelt es sich um ein 3-Kompartiment-Modell zur Infusionsberechnung. Die drei Kompartimente bestehen aus

1. peripherem Verteilungsvolumen,
2. Leber und
3. Intravasalvolumen.

Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht der Probanden dienten in diesem Modell der Berechnung des Gesamtkörperwassers. Nach Eingabe dieser Daten in das PBPK-Modell wurde ein Infusionsprotokoll errechnet, das eine Vorgabe für die jeweilige Infusionsrate lieferte. Eine Korrektur der Infusionsrate erfolgte anhand der gemessenen

RBAK. Im Folgenden musste dann lediglich eine geringfügige Anpassung der Infusionsrate an die individuellen Gegebenheiten vorgenommen werden. Dies bedeutet eine Multiplikation der Soll-Infusionsmenge bei geplantem Lagewechsel des Probanden (beispielsweise zum Aufsuchen des WC oder zur Untersuchung des Körperschwankens) und bei Bedarf nach Atemalkoholbestimmung Korrektur nach Rückkehr in die sitzende Position.



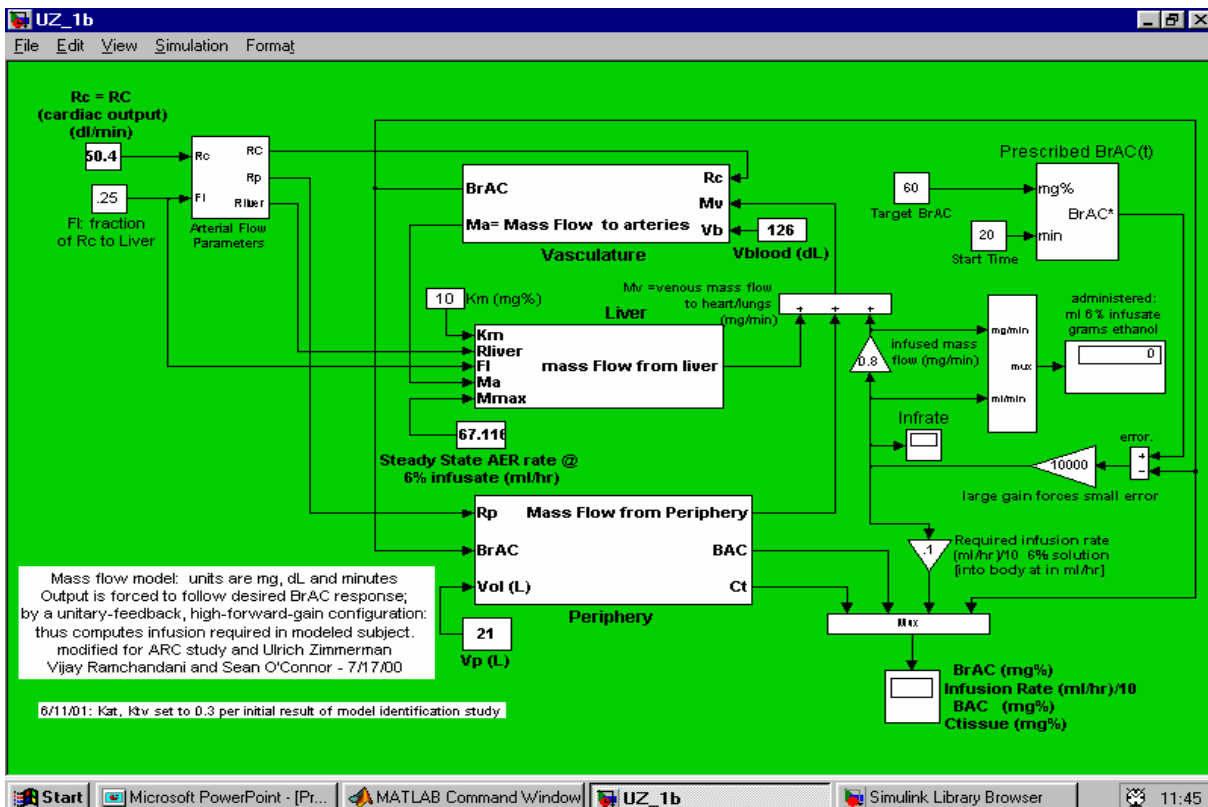


Abb. 14 Matlab-Simulationsprogramm zur Infusionsmengenberechnung

3.2.5 Naloxontest

Wirkstoff: Naloxonhydrochlorid; Hersteller: CuraMed Pharma GmbH, Karlsruhe.

0,44 mg Naloxonhydrochlorid 2 H₂O entsprechen Naloxonhydrochlorid 0,4 mg.

Es wird hier als einmalige intravenöse Bolusinjektion 25 Minuten (kurze Versuche = Gruppe A) bzw. 2 Stunden und 25 Minuten (lange Versuche = Gruppe B) nach Alkoholinfusionsbeginn appliziert. Naloxon führt zu einem raschen Wirkungseintritt (1 bis 2 Minuten nach intravenöser Gabe).

Dosierung: 0,125 mg/kg Körpergewicht.

3.3 Labormethoden

Die EDTA-Plasmaproben wurden mit dem Proteinaseinhibitor Trasylol vorbehandelt und nach jeder Entnahme auf Eis gelagert und nach Zentrifugation bei 4 °C bei -80 °C tiefgefroren.

Die Plasmakonzentrationen der Hormone wurden durch kommerzielle Radioimmunoassays gemessen:

ACTH wurde mit dem Nichols Advantage ACTH Chemiluminescence Immunoassay bestimmt.

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 1 pg/ml

Spezifität: Es wurden keine signifikanten Kreuzreaktionen beobachtet.

LH wurde mit dem ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay „Eclia“ für Elecsys von Roche gemessen.

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): 0,1 mU/ml

Spezifität: Für die verwendeten monoklonalen Antikörper wurden folgende Kreuzreaktionen (%) ermittelt:

FSH	nicht nachweisbar
TSH	0,04
HCG	0,04
hGH	0,06

Cortisol wurde mit dem ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay „Eclia“ für Elecsys von Roche bestimmt.

Sensitivität (analytische Nachweisgrenze): < 1,00 nmol/L (< 0,036 µg/dl)

Spezifität: Für das Antikörperderivat wurden folgende Kreuzreaktionen (%) ermittelt:

Corticosteron	5,8
11-Desoxycortisol	4,1
17- α -Hydroxyprogesteron	1,50

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie wurde durchgeführt mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 11.5.1.

Die Bruttoflächen unter den Hormonkurven stellen das abhängige Maß (abhängige Variable) der statistischen Auswertung dar. Zur Auswertung der Hormondaten berechneten wir die Fläche unter der Hormonkurve (Area under the Curve, AUC) der Hormone mit Hilfe der Trapezregel. Bei Darstellung gegen die Zeit umfährt die Hormonkurve eine Fläche. Die Fläche zwischen der Hormonkurve und der Zeitachse wird in so viele Trapeze aufgeteilt, wie Messzeitpunkte zur Hormonbestimmung vorhanden sind. Diese Messpunkte werden durch Geraden miteinander verbunden. Die Flächen der Trapeze werden berechnet und addiert. Entsprechend seiner Herkunft ist die Dimension der AUC ein Zeit-Konzentrations-Produkt und wird in $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ (ACTH), $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ (Cortisol) oder $\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$ (LH) angegeben. Graphisch dargestellt sind jeweils die Bruttoflächen unter der Kurve.

Zur Auswertung wurde eine einzige MANOVA mit Messwiederholungen mit drei abhängigen Variablen (ACTH, Cortisol, LH) durchgeführt, wobei als Einflussfaktoren „Behandlung“ (Alkohol- versus Placeboinfusion, Innersubjektfaktor) und „Gruppe“ (initialer Alkoholeffekt = Gruppe A versus Adaptation = Gruppe B) berücksichtigt wurden.

Nullhypothesen:

H_0^1 : die Verlaufsindikatoren der Hormone unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsmodalitäten (Gruppe A versus Gruppe B)

H_0^2 : die Verlaufsindikatoren der Hormone unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Behandlungsmodalitäten (Alkohol/ Placebo).

Die Scores der für die Erfassung der Alkoholtoleranz verwendeten Labortests und Skalen (Körperschwanken, Herzrate, visuelle Analogskalen zum Intoxikationsempfinden) wurden als metrische Größen angesehen. Bezüglich dieser sekundären Variablen wurde noch folgende Arbeitshypothese geprüft:

H_0^3 : Die Parameter (Körperschwanken, subjektives Intoxikationsempfinden) verändern sich im zeitlichen Verlauf bei keiner der genannten experimentellen Bedingungen.

Zur Überprüfung der Nullhypothese H_0^3 wurde für alle beschriebenen Parameter die Differenz der maximalen Werte nach Infusionsbeginn zu den Ausgangswerten berechnet. Diese Änderungen wurden mittels einer zweifaktoriellen MANOVA auf den Einfluss der Innergruppenfaktoren „Behandlung“ (Alkohol vs. Placebo) und „Gruppe“ (Gruppe A versus Gruppe B) überprüft. Falls signifikante Haupt- und/oder Interaktionseffekte festgestellt werden konnten, wurden die Indikatoren oder Variablen, die zu diesen Effekten am stärksten beitragen, mittels univariaten F-Tests identifiziert. Gegeben, dass die beiden Einflussfaktoren nur zwei Stufen besitzen, deuten signifikante Irrtumswahrscheinlichkeiten bei den univariaten F-Tests auch auf signifikante Unterschiede zwischen den Stufen des den Effekt zeigenden Faktors hin. Als nominales Signifikanzniveau wird $p = 0,05$ akzeptiert. Dieses wird allerdings bei den posteriori Tests (univariate F-Tests) nach der Bonferroni-Prozedur korrigiert, um den Fehler 1. Art $\leq 0,05$ zu halten.

4 Ergebnisse

4.1 Aufnahmeuntersuchung

Pb- Nr.	Alter (y)	Gr.(cm)	Gew.(kg)	TLFB	HAMD	BDI	RR	GOT	GPT	GGT	Bili ges.	MCV
403L	26	176	77,4	5,75	0	0	130/80	10	24	11	0,6	86,3
404L	28	179	72	11,25	0	1	150/100	26	24	7	1,91	93,2
405K	28	179	72	15,2	0	3	115/75	15	14	11	0,62	91,3
407K	23	182	74,7	10	0	0	125/75	10	11	13	2,07	89,2
408L	23	186	88	4,75	0	0	125/70	12	13	12	1,67	85,1
409K	20	178	75,4	2,5	2	6	140/75	13	12	7	0,67	88,1
410L	32	173	62,9	18,1	0	0	120/70	7	4	9	0,8	92,5
412L	23	186	70,7	21,5	0	0	125/85	8	9	10	0,65	92,8
413K	22	198	76,9	24,2	0	1	120/80	10	8	11	0,63	82,9
414K	23	180	60,6	6,2	0	4	110/70	8	7	11	0,7	88,5
415L	25	178	74,3	0,92	0	0	115/75	8	6	4	1,07	88,4
417K	20	191	75,3	4,75	0	0	125/80	7	5	7	0,57	88
418L	26	190	85,6	6,5	0	2	140/85	14	22	8	1,91	89,1
419K	25	178	63	10,3	0	0	115/80	20	7	12	0,67	88,2
420K	25	187	80,7	15,9	0	0	130/85	9	11	9	2,01	89,9

Tab. 6 Ergebnisse der Aufnahmeuntersuchung (Auszug)

TLFB = Time line follow back (mittlere wöchentl. Trinkeinheiten in letzten 12 Wochen, vgl. 8.3)
HAMD = Hamilton Depressionsskala
BDI = Becks Depressions Inventar
RR = Blutdruck bei Aufnahmeuntersuchung in mmHg (systolisch/diastolisch)

4.2 Blutalkoholkonzentration

Die RBAK von 0,6 ‰ konnte binnen 20 Minuten erreicht und während des Experiments über die gesamte Versuchszeit, während der sich die Probanden in sitzender Position befanden, stabil ($\pm 0,05$ ‰) gehalten werden (siehe Abbildung 15). Dies gelang insbesondere durch Anpassung der aktuellen Infusionsrate an einen bevorstehenden Lagewechsel der Probanden, beispielsweise zum Aufsuchen der Toilette. In Abbildung 15 dargestellt ist der Verlauf der RBAK in der von uns durchgeführten Studie.

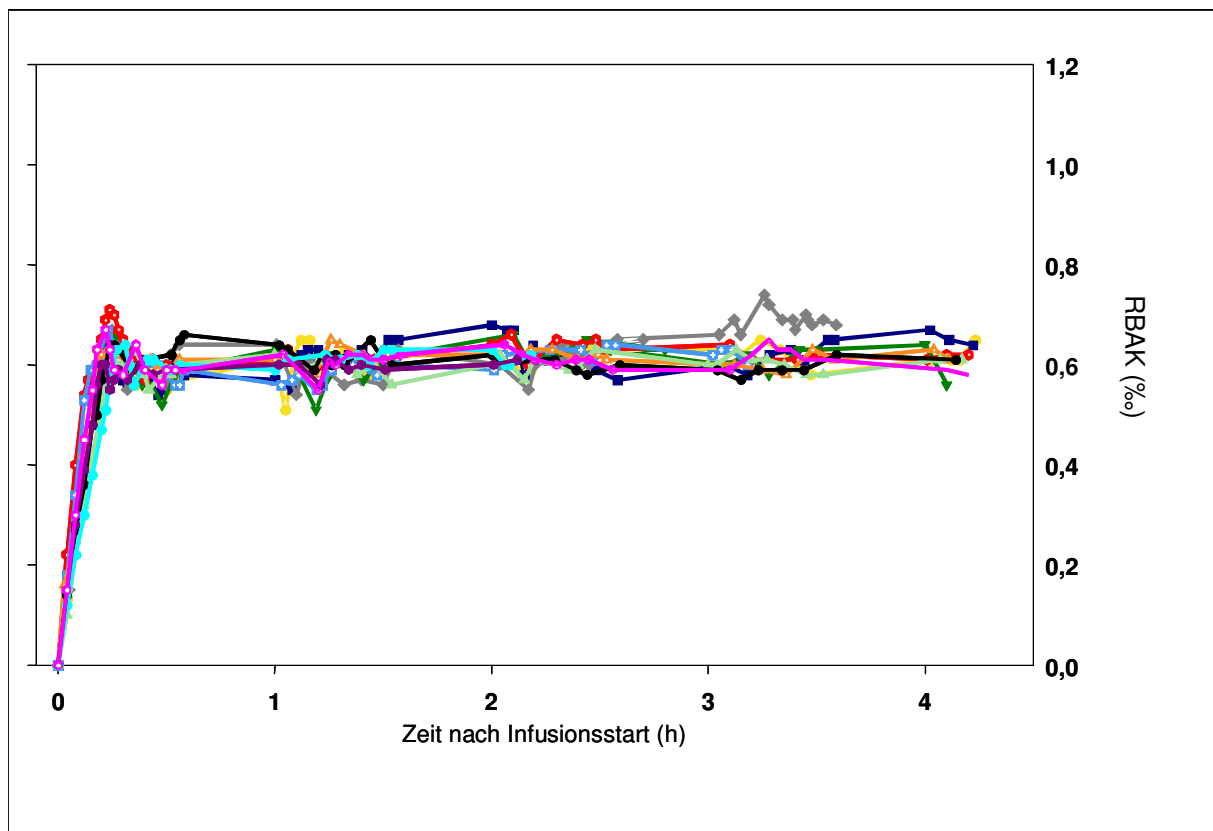


Abb. 15 Verlauf der Atemalkoholkonzentration in der dargestellten Studie (nach Umrechnung in BAK)

4.3 Hormonwerte

Die Hormonwerte im zeitlichen Verlauf sind in den Abbildungen 16 bis 21 dargestellt.

Pb-Nr	ACTH-P	Cort-P	LH-P	ACTH-A	Cort-A	LH-A
405K	1437	2825	432	1535	4373	467
407K	1482	4998	489	1367	4269	846
409K	2283	12359	632	2237	9203	906
413K	1996	5085	521	2709	8897	552
414K	1982	1962	496	1681	2496	517
417K	4564	9095	467	5813	15275	548
419K	3098	7819	833	2960	7517	798
420K	1183	5175	319	1600	4328	426
MW; SD	2253; 1037	6164; 3202	524; 143	2488; 1369	7045; 3856	633; 175
403L	2205	10739	584	4118	16031	587
404L	1433	5717	338	4439	18425	482
408L	3525	10642	939	6567	14861	926
410L	2429	11728	680	1544	12443	747
412L	2440	4879	629	1184	3067	765
415L	4867	10910	439	2070	7613	432
418L	3195	9840	591	2672	9338	654
MW; SD	2871; 1029	9208; 2535	600; 176	3228; 1776	11683; 4947	656; 160

Tab. 7 Brutto-Flächen unter den Hormonkurven

ACTH- P	=	Area under the curve ACTH- Spiegel Placebo ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)
Cort- P	=	Area under the curve Cortisolspiegel Placebo ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)
LH- P	=	Area under the curve LH-Spiegel Placebo ($\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)
ACTH- A	=	Area under the curve ACTH- Spiegel Alkohol ($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)
Cort- A	=	Area under the curve Cort- Spiegel Alkohol ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)
LH- A	=	Area under the curve LH- Spiegel Alkohol ($\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$)

Wenn in der Analyse die Mittelwerte von zwei basalen Hormonmessungen durch den letzten Basalwert vor Infusionsbeginn ersetzt wurden, ergab sich dasselbe Ergebnis. Dies bedeutet, dass sich die basale Hormonsekretion an beiden Versuchstagen nicht unterschied.

Bei multivariater Testung (MANOVA) mit den Mittelwerten der Baseline (1. und 2. Blutentnahme) während Alkohol- oder Placeboinfusion vor Naloxonapplikation als abhängige Variable ergab sich weder für den Faktor „Behandlung Alkohol versus Placebo“ noch für den Faktor „Versuchstyp“ (initialer Alkoholeffekt = Gruppe A versus Adaptation = Gruppe B) ein signifikanter Einfluss auf eines der drei getesteten

Hormone, d.h. Effekte von Alkohol oder Zeit nach Infusionsbeginn konnten nicht nachgewiesen werden. Deshalb konnten im Folgenden die Ergebnisse aus beiden Versuchstypen nach Alkohol- oder Placebogabe in einer MANOVA zusammengefasst analysiert werden, ohne Baseline-Unterschiede korrigieren zu müssen.

Eine Multivarianzanalyse mit den Mittelwerten beider basaler Hormonmessungen vor Infusionsbeginn als abhängigen Variablen und den Einflussfaktoren „Behandlung“ und „Gruppe“ ergab ebenfalls keinen signifikanten Effekt.

Zur Untersuchung des Alkoholeffektes auf die Hormonsekretion vor Naloxongabe wurde die Fläche unter der Kurve aller Messungen nach Infusionsbeginn, jedoch vor Naloxongabe, berechnet. Dieser Parameter wurde in einer MANOVA weder durch den Faktor „Gruppe“ noch „Behandlung“ beeinflusst. Somit konnte ein Alkoholeffekt auf die unstimulierte Hormonsekretion nicht nachgewiesen werden.

Die AUC aller Messungen nach Naloxonstimulation wurde in diesem MANOVA-Modell signifikant durch den Faktor „Behandlung“ beeinflusst (Wilks-Lambda, $F[3;11]=3,88$; $p=0,041$). Der Faktor „Gruppe“ und die Faktoreninteraktion hatten keinen signifikanten Einfluss.

Post-hoc-Tests ergaben, dass der Einfluss der „Behandlung“ vorwiegend auf einen Alkoholeffekt auf LH zurückzuführen war (Univariate F-Tests, $p<0,05$ für LH, n.s. für Cortisol und ACTH) (Abbildungen 20 und 21). Dies ist der zentrale, signifikant nachweisbare Effekt in der von uns durchgeführten Studie.

4.3.1 ACTH

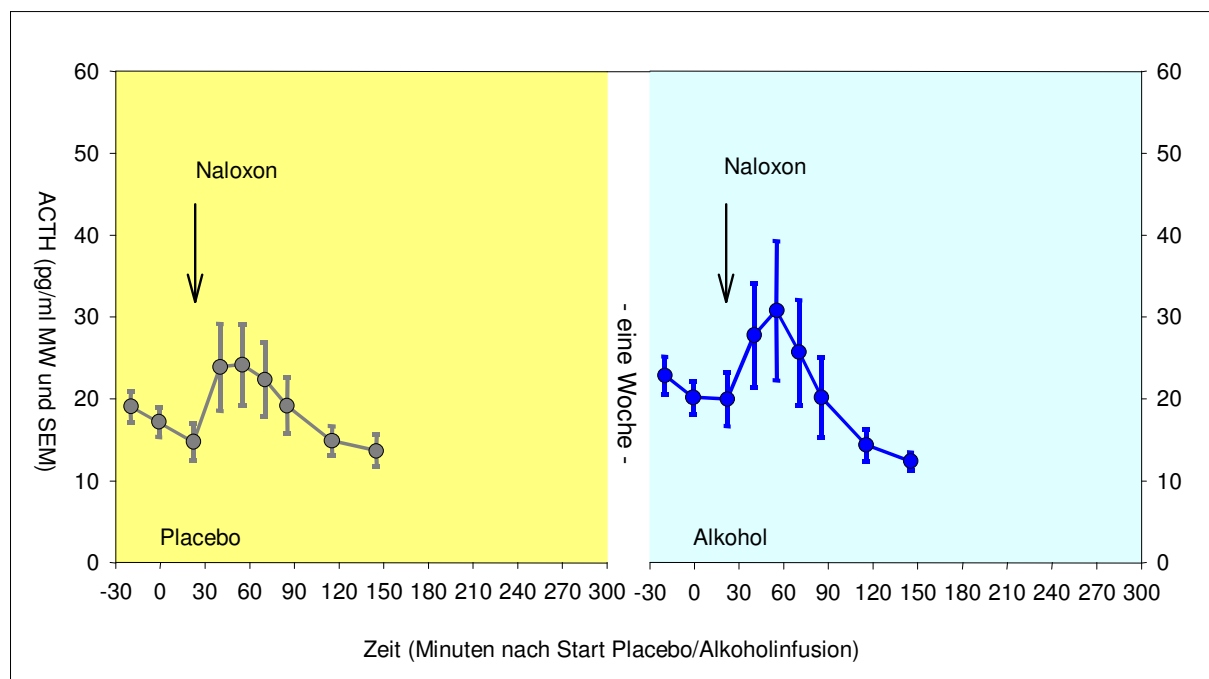


Abb. 16 ACTH Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)

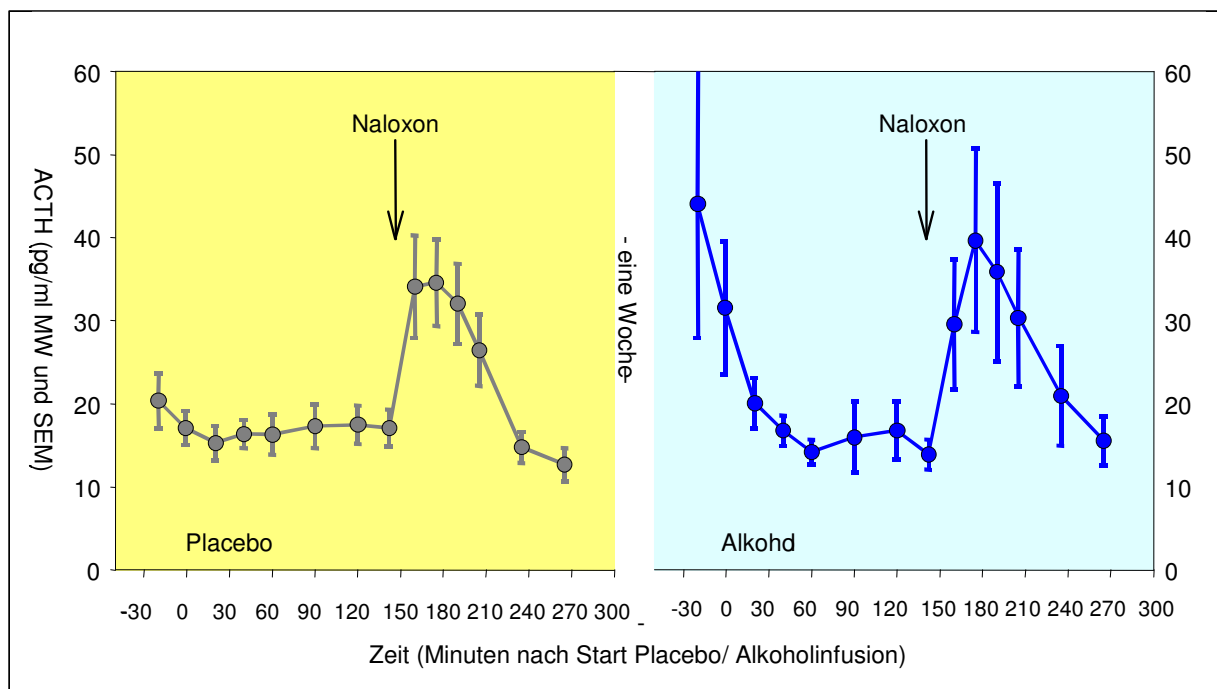


Abb. 17 ACTH Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon)

4.3.2 Cortisol

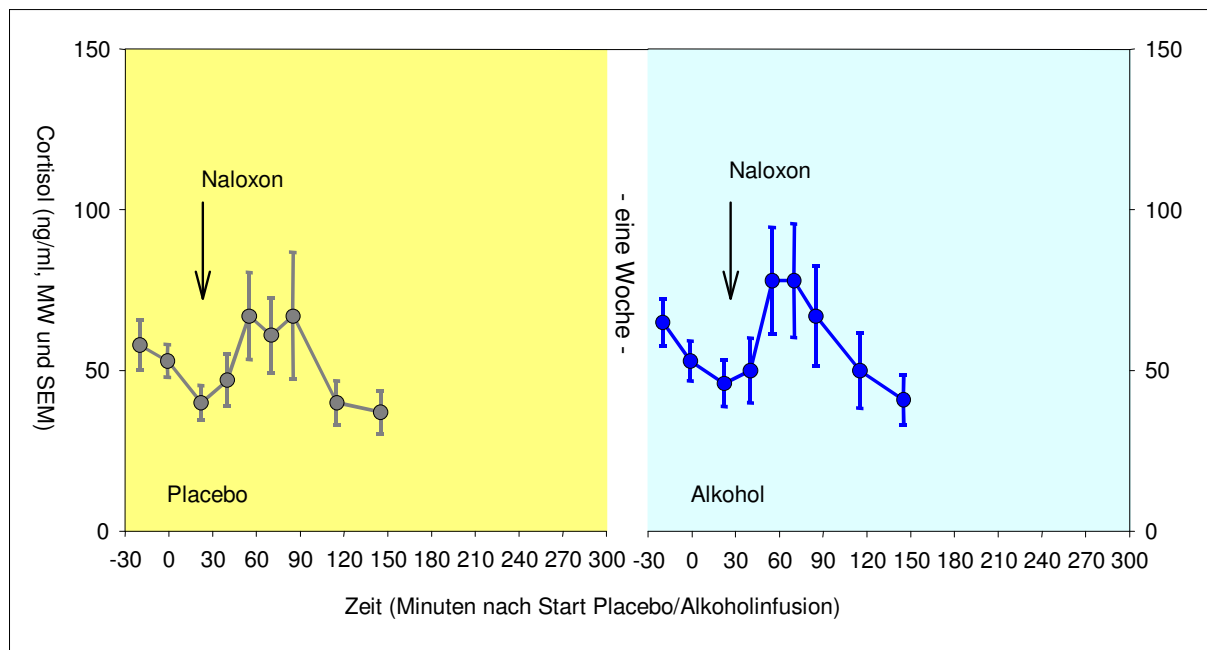


Abb. 18 Cortisol Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)

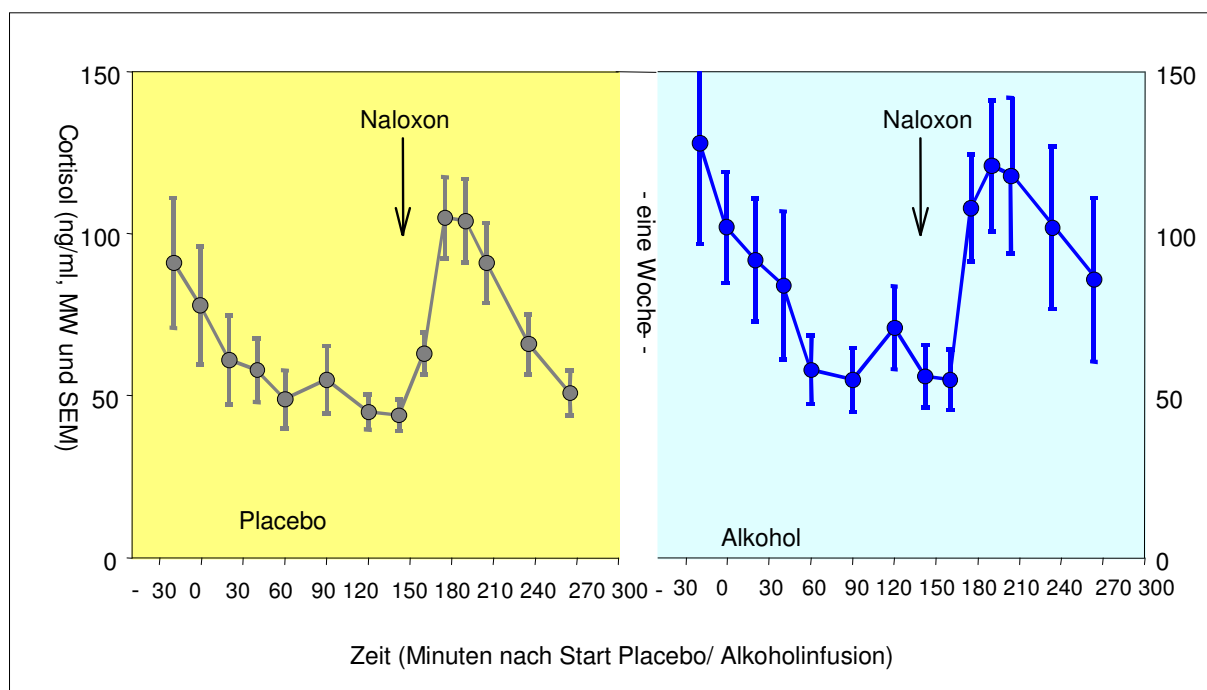


Abb. 19 Cortisol Gruppe B (Infusionsstart 2h 25 min vor Naloxon)

4.3.3 LH

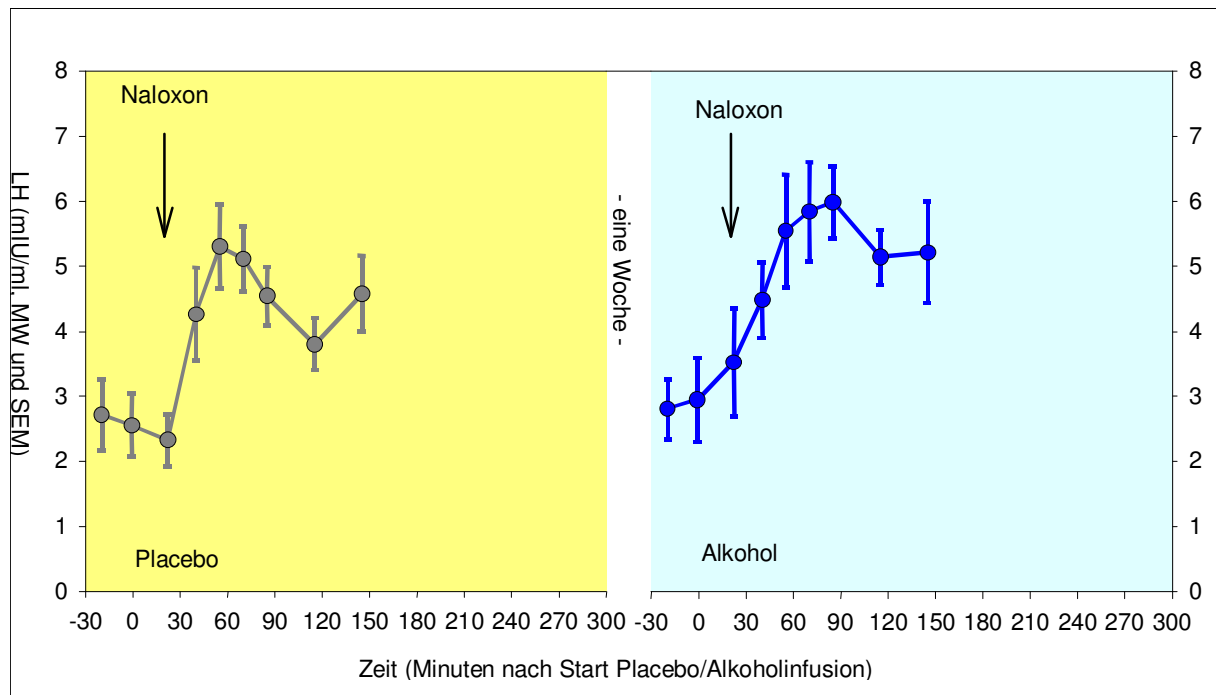


Abb. 20 LH Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)

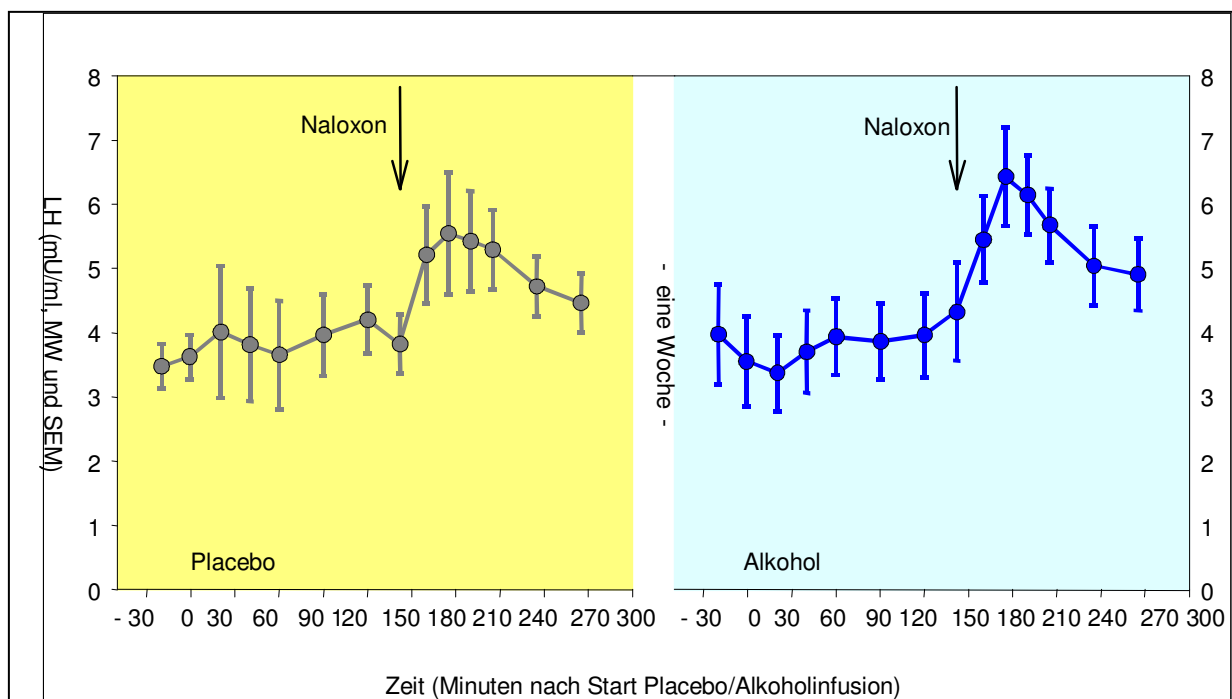


Abb. 21 LH Gruppe B (Infusionsstart 2h 25 min vor Naloxon)

Wie in den Abbildungen 20 und 21 ersichtlich deutet sich tendenziell ein Alkoholeffekt auf LH bereits vor Naloxongabe an ($p = n.s.$). Unter Placebobedingung

kam es in den kurzen Versuchen zu einem LH-Anstieg nach Naloxongabe mit darauf folgendem Abfall, unter Alkoholbedingung kam es zu einem progressiven LH-Anstieg schon vor Naloxoninjektion. Der Alkoholeffekt auf LH ist statistisch signifikant ($p < 0,05$), d.h. Alkohol erhöht LH und die Sensitivität der Reaktion auf Naloxon. Es gibt jedoch keinen Unterschied zwischen langen und kurzen Versuchen.

4.4 Körperschwanken

Die Ergebnisse zum Körperschwanken sind in Abbildung 22 und 23 dargestellt.

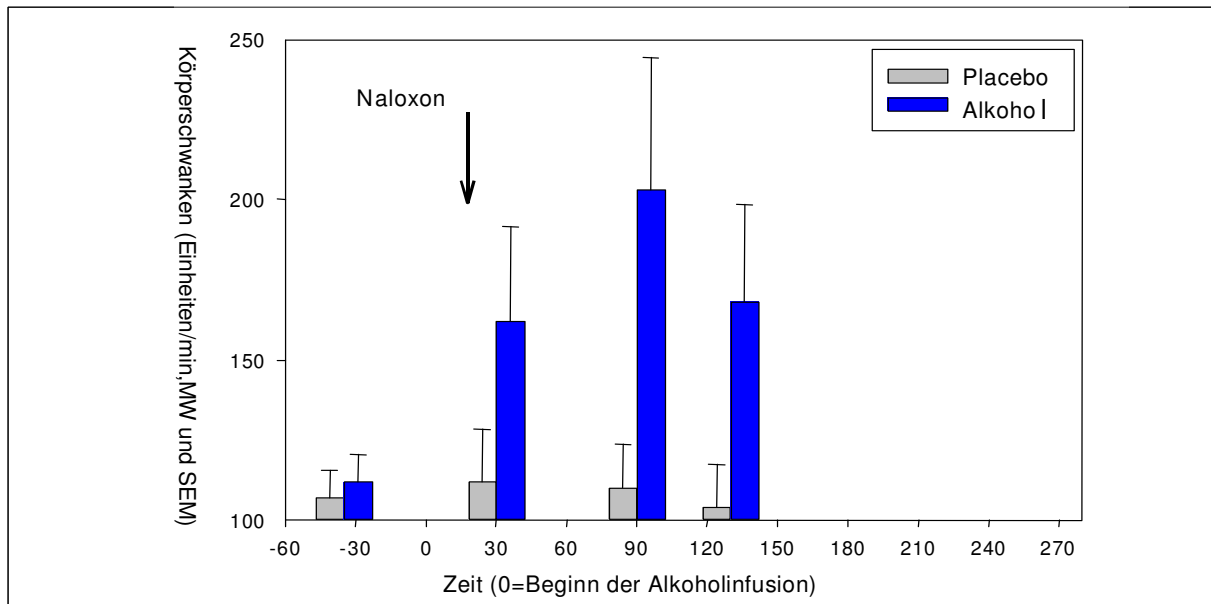


Abb. 22 Körperschwanken Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)

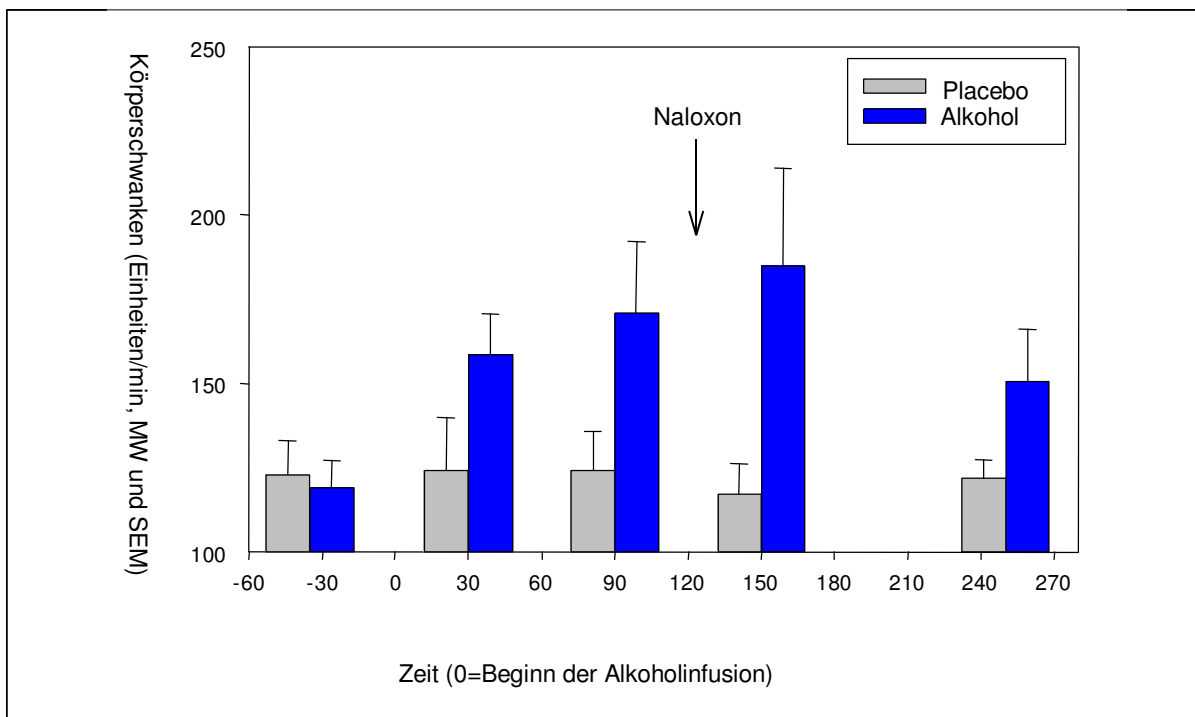


Abb. 23 Körperschwanken Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon)

Zur Auswertung des statischen Körperschwankens wurde zunächst untersucht, ob die Naloxongabe per se einen Effekt zeigte. Dazu wurden die Daten der Placeboexperimente in einer ANOVA auf den Einfluss von „Gruppe“ (Naloxongabe nach 25 Minuten vs. 145 Minuten) untersucht. Weder für „Gruppe“ noch für den Messwiderholungsfaktor „Experimentalzeit“ (vier Stufen) oder deren Interaktion fand sich ein signifikanter Einfluss. Aus diesem Grund konnten die Gruppen A und B in einer gemeinsamen ANOVA hinsichtlich eines Alkoholeffektes getestet werden.

Diese Analyse ergab signifikante Effekte von „Experimentalzeit“ ($F[3;42]=6,48$; $p=0,005$), von „Behandlung“ ($F[1;14]=16,58$; $p=0,001$) und deren Interaktion ($F[3;42]=9,52$; $p<0,001$).

Die akute Alkoholtoleranz wurde ebenfalls mit einer ANOVA mit dem Messwiderholungsfaktor „Toleranz“ (2 Stufen, erste Messung nach Infusionsbeginn vs. letzte Messung) und dem Innersubjektfaktor „Behandlung“ untersucht. Der Einfluss dieser Faktoren und ihrer Interaktion war jedoch statistisch nicht signifikant. Dasselbe Ergebnis fand sich beim Vergleich der zweiten Messung nach Infusionsbeginn mit der letzten Messung. Somit ergab sich keine statistische Signifikanz für das Vorliegen akuter Toleranz.

4.5 Untersuchung der Herzraten

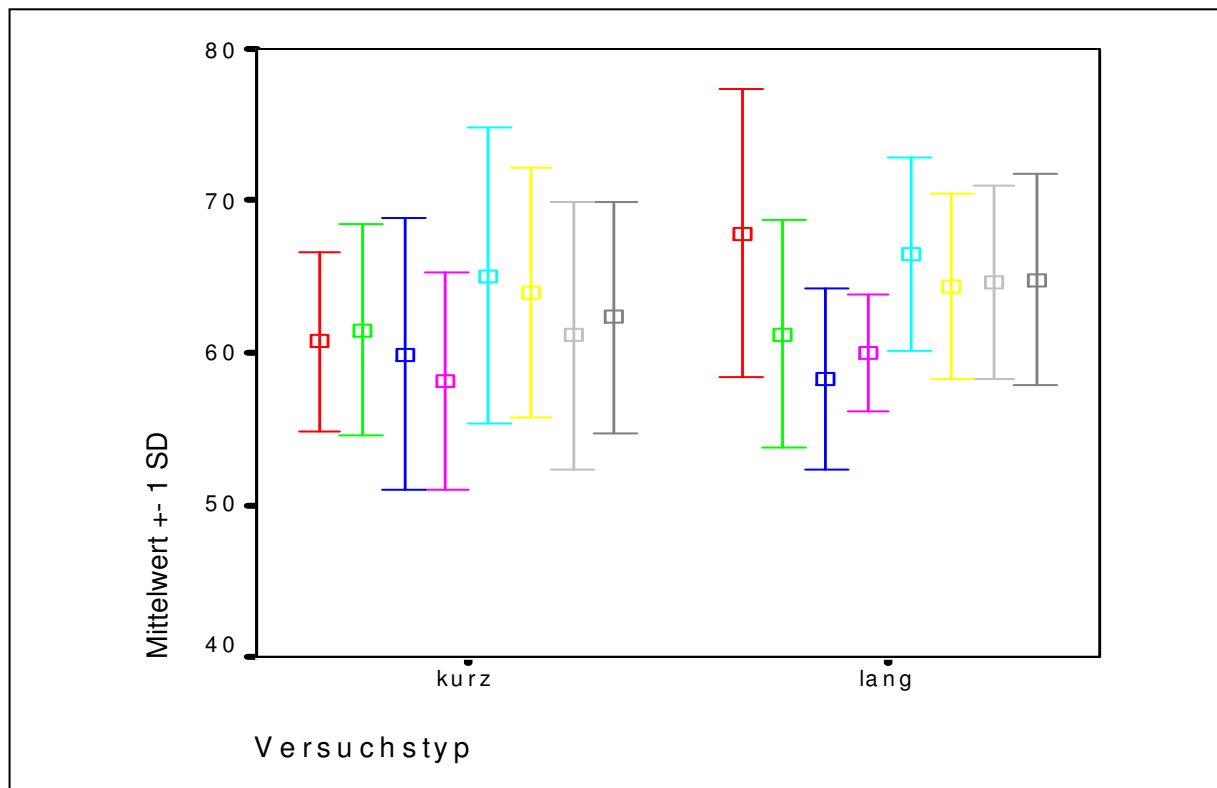


Abb. 24 Herzraten in Gruppe A und B

Die jeweils ersten 4 Fehlerbalken stellen die Alkoholversuche dar, die jeweils zweiten 4 Fehlerbalken stellen die Placeboversuche dar.

Zur Auswertung der Herzfrequenz wurde zunächst untersucht, ob die Naloxongabe per se einen Effekt zeigte. Dazu wurden die Daten der Placeboexperimente in einer ANOVA auf den Einfluss von „Gruppe“ (Naloxongabe nach 25 Minuten vs. 2 h 25 Minuten) untersucht. Weder für „Gruppe“ noch für den Messwiederholungsfaktor „Experimentalzeit“ (vier Stufen) oder deren Interaktion fand sich ein signifikanter Einfluss. Aus diesem Grund konnten die Gruppen A und B in einer gemeinsamen ANOVA hinsichtlich eines Alkoholeffektes getestet werden.

Diese Analyse ergab nur für „Experimentalzeit“ signifikante Effekte, weder für „Behandlung“ noch „Interaktion“ konnten signifikante Effekte nachgewiesen werden ($F[3;42]=7,40$; $p<0,001$), ($F[1;14]=3,65$; n.s.) und ($F[3;42]=0,66$; n.s.).

Die akute Alkoholtoleranz wurde ebenfalls mit einer ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Toleranz“ (2 Stufen, erste Messung nach Infusionsbeginn vs. letzte Messung) und dem Innersubjektfaktor „Behandlung“ untersucht. Der

Einfluss dieser Faktoren und ihrer Interaktion war jedoch statistisch nicht signifikant. Dasselbe Ergebnis fand sich beim Vergleich von zweiter Messung nach Infusionsbeginn mit der letzten Messung. Somit ergab sich keine statistische Signifikanz für das Vorliegen akuter Toleranz.

4.6 BAES (Subjektive Alkoholeffekte)

Die BAES (Biphasic Alcohol Effects Scales) wurden mit ANOVA ausgewertet.

4.6.1 Ergebnisse der BAES „sedierend“

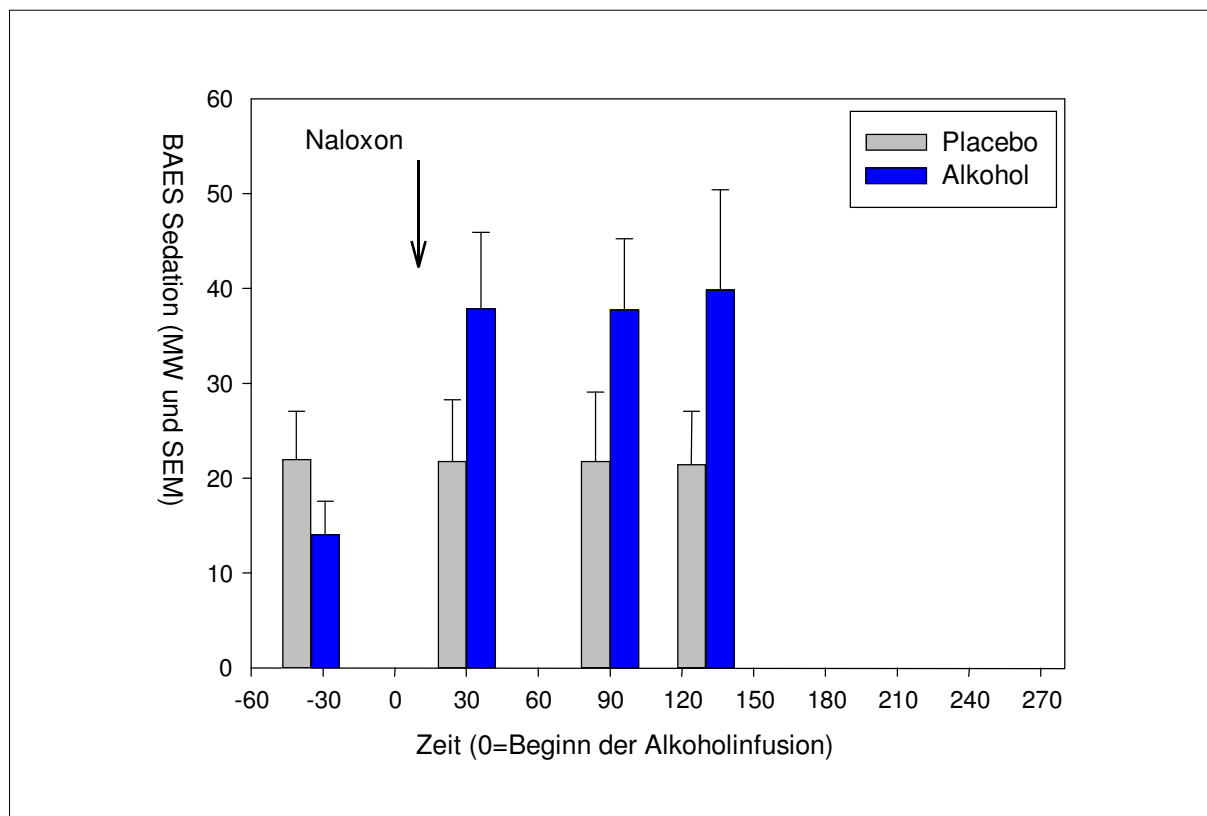


Abb. 25 Sedierung Gruppe A

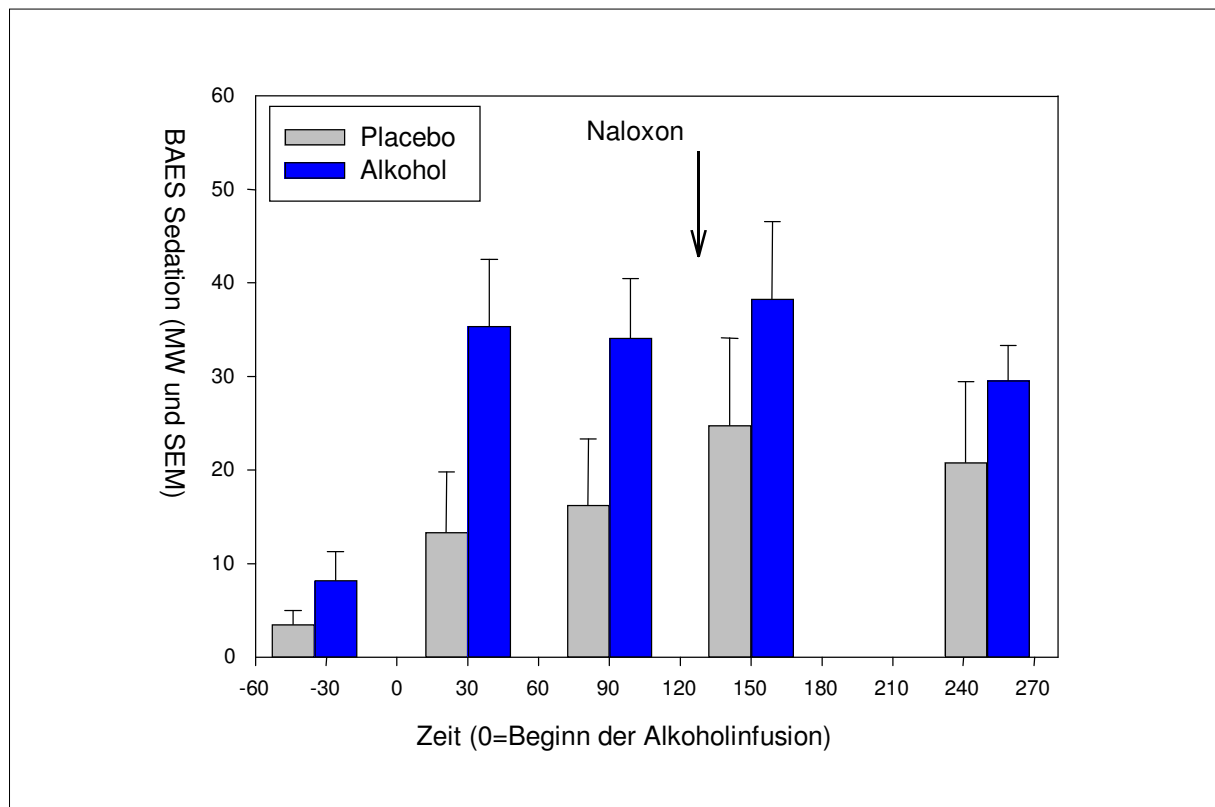


Abb. 26 Sedierung Gruppe B

Auch zur Auswertung der sedierenden BAES wurde zunächst untersucht, ob die Naloxongabe für sich allein genommen einen Effekt zeigte. Dazu wurden die Daten der Placeboexperimente in einer ANOVA auf den Einfluss von „Gruppe“ (Naloxongabe nach 25 Minuten vs. 2 h 25 Minuten) untersucht. Weder für „Gruppe“ noch für den Messwiederholungsfaktor „Experimentalzeit“ (vier Stufen) oder deren Interaktion fand sich ein signifikanter Einfluss. Aus diesem Grund konnten die Gruppen A und B in einer gemeinsamen ANOVA hinsichtlich eines Alkoholeffektes getestet werden.

Diese Analyse ergab signifikante Effekte von „Experimentalzeit“ ($F[3;42]=8,69$; $p=0,002$), von „Behandlung“ ($F[1;14]=20,39$; $p<0,001$) und von deren Interaktion ($F[3;42]=8,11$; $p=0,001$).

Die akute Alkoholtoleranz wurde wiederum mit einer ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Toleranz“ (2 Stufen, erste Messung nach Infusionsbeginn vs. letzte Messung) und dem Innersubjektfaktor „Behandlung“ untersucht.

Der Einfluss des Innersubjektfaktors „Behandlung“ ergab Signifikanz ($F[1;14]=19,33$; $p=0,001$), nicht jedoch der Faktor Zeit ($F[1;14]=1,41$; n.s.) und ihre Interaktion ($F[1;14]=0,53$; n.s.).

Folgendes Ergebnis fand sich beim Vergleich von zweiter Messung nach Infusionsbeginn mit der letzten Messung: „Behandlung“ ($F[1;14]=17,15$; $p=0,001$), „Zeit“ ($F[1;14]=1,13$; n.s.), „Interaktion“ ($F[1;14]=0,37$; n.s.). Somit fanden wir keinen statistisch signifikanten Hinweis auf das Vorliegen akuter Toleranz.

4.6.2 Ergebnisse der BAES „stimulierend“

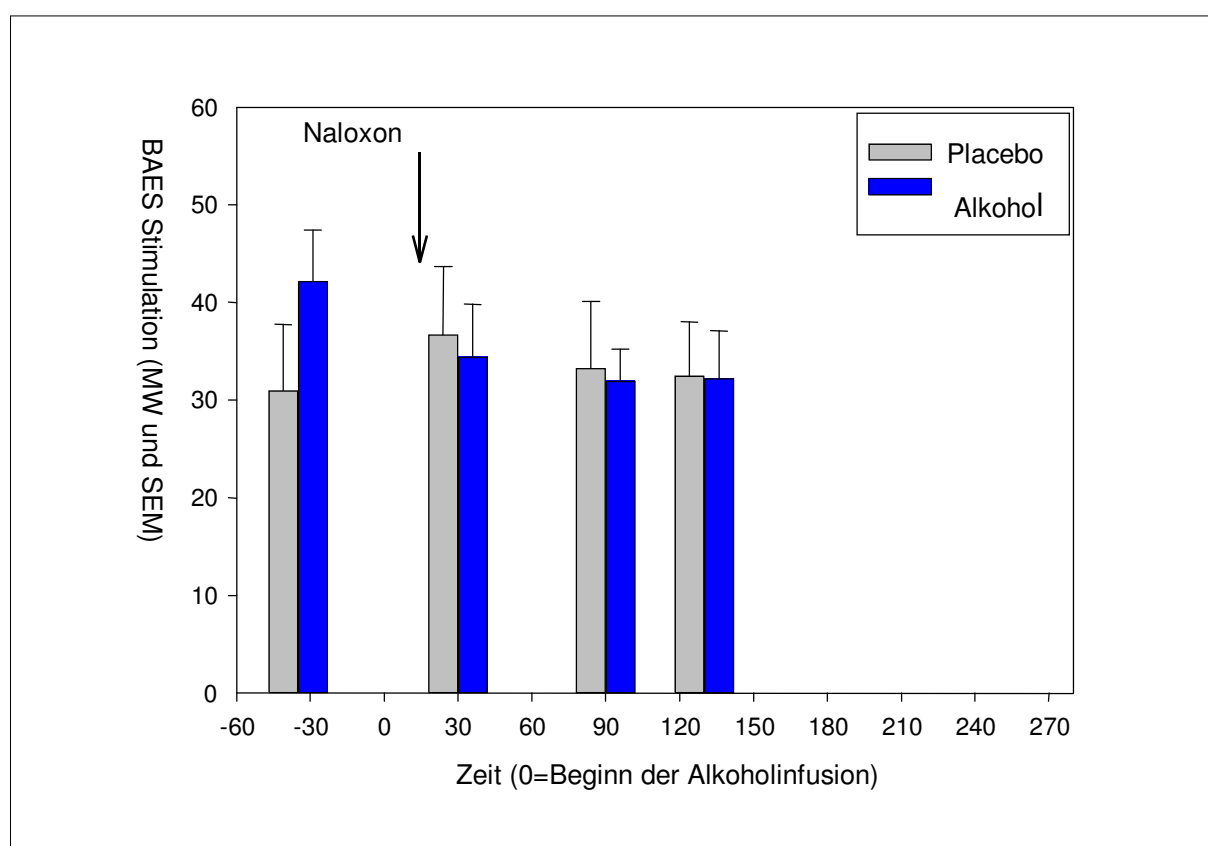


Abb. 27 Stimulation Gruppe A (Infusionsstart 25 min vor Naloxon)

Zur Auswertung der stimulierenden BAES wurde zunächst untersucht, ob die Naloxongabe alleine einen Effekt zeigte. Dazu wurden die Daten der Placeboexperimente in einer ANOVA auf den Einfluss von „Gruppe“ (Naloxongabe nach 25 Minuten vs. 2 h 25 Minuten) untersucht. Weder für „Gruppe“ noch für den Messwiederholungsfaktor „Experimentalzeit“ (vier Stufen) oder deren Interaktion fand

sich ein signifikanter Einfluss. Aus diesem Grund konnten die Gruppen A und B in einer gemeinsamen ANOVA hinsichtlich eines Alkoholeffektes getestet werden.

Diese Analyse ergab keine signifikanten Effekte von „Experimentalzeit“ ($F[3;42]=2,02$; n.s.) und von „Behandlung“ ($F[1;14]=0,36$; n.s.), jedoch von Interaktion ($F[3;42]=4,18$; $p<0,05$).

Die akute Alkoholtoleranz wurde ebenfalls mit einer ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor „Toleranz“ (2 Stufen, erste Messung nach Infusionsbeginn vs. letzte Messung) und dem Innersubjektfaktor „Behandlung“ untersucht.

Der Einfluss des Innersubjektfaktors „Behandlung“ ergab keine Signifikanz ($F[1;14]=0,04$; n.s.), ebenso der Faktor Zeit ($F[1;14]=1,17$; n.s.) und ihre Interaktion ($F[1;14]=2,00$; n.s.).

Folgendes Ergebnis fand sich beim Vergleich von zweiter Messung nach Infusionsbeginn mit der letzten Messung: „Behandlung“ ($F[1;14]=0,00$; n.s.), „Zeit“ ($F[1;14]=0,34$; n.s.), Interaktion ($F[1;14]=1,75$; n.s.). Somit fanden wir auch hier keinen statistisch signifikanten Hinweis auf das Vorliegen akuter Toleranz.

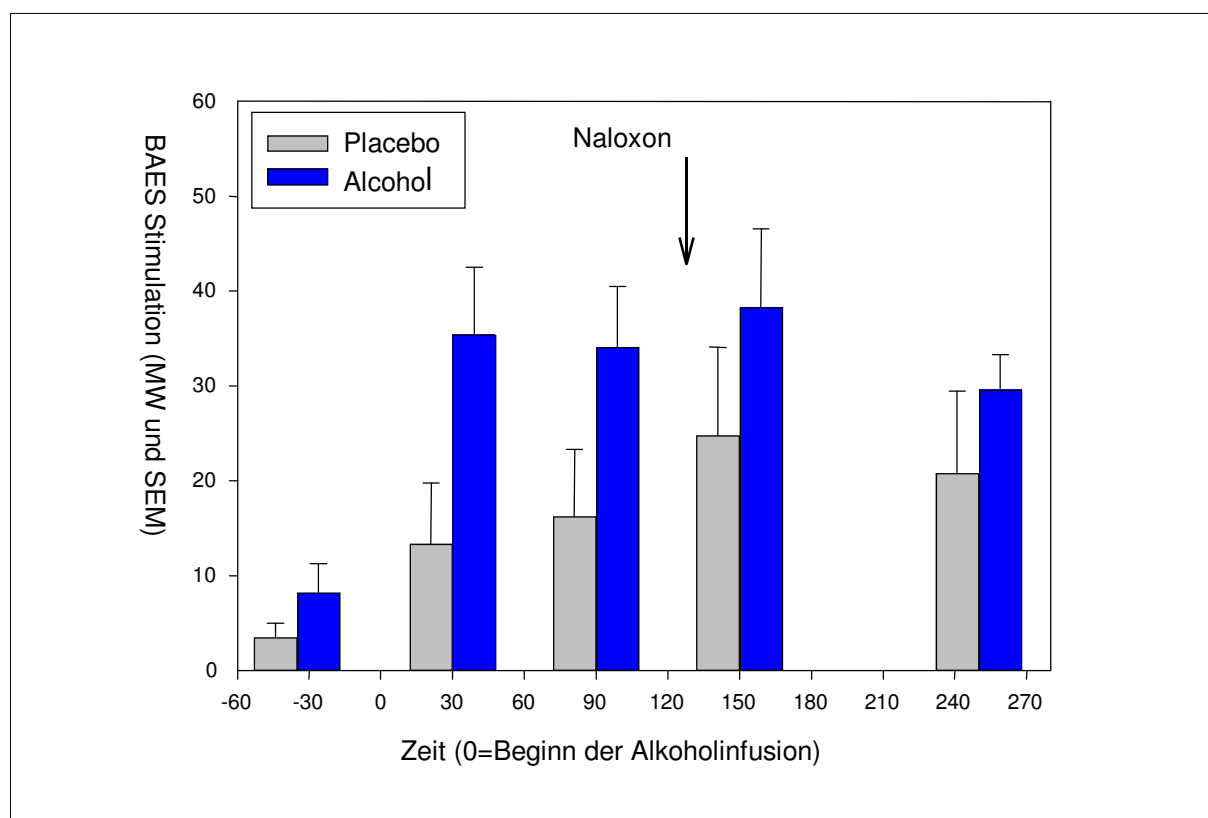


Abb. 28 Stimulation Gruppe B (Infusionsstart 2 h 25 min vor Naloxon)

5 Diskussion

Der Standard-Naloxontest konnte, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt werden. Nach Naloxongabe konnte ein Anstieg der gemessenen Hormone (Cortisol, ACTH, LH) beobachtet werden.

Die Ziel-RBAK von $0,6\text{‰} \pm 0,05\text{‰}$ konnte binnen 20 Minuten erreicht und konstante Spiegel über den gesamten Experimentalzeitraum aufrechterhalten werden.

In der vorliegenden Studie konnte eine Alkoholwirkung auf LH, sedierende Items der BAES und auf das Körperschwanken nachgewiesen werden, nicht jedoch auf den Verlauf der anderen gemessenen Hormone (Cortisol und ACTH), auf das subjektive Intoxikationsempfinden, stimulierende Items der BAES und die gemessenen Herzraten. Den Nachweis akuter Toleranz konnten wir nicht erbringen.

5.1 Interpretation des Naloxoneffektes

In früheren Studien (ohne Verabreichung von Alkohol) bei Risikoprobanden (WAND et al. 1999b) wurde nach Naloxongabe ein signifikanter Zeiteffekt für ACTH gefunden, unabhängig davon, ob es sich um Probanden mit positiver Familienanamnese (FAP) oder um Probanden mit negativer Familienanamnese (FAN) handelte, und ein signifikanter Zusammenhang zwischen FAP/FAN-Status und Geschlecht auf ACTH (FAP>FAN), unabhängig von Alter, BMI und Trinkverhalten. Die höchste ACTH-Antwort erfolgte ca. 30 Minuten nach Naloxonapplikation. Dieses Ergebnis konnte in unserer Studie bei ausschließlicher Untersuchung von FAN- Probanden repliziert werden, d.h. auch hier zeigte sich der höchste ACTH- Wert 30 Minuten nach Naloxonapplikation.

5.2 Alkoholinfusion

Sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Alkoholapplikation sind die arteriellen Alkoholspiegel so lange höher als die venösen, bis das periphere Verteilungsvolumen equilibriert ist. Jedoch ist bei intravenöser Applikationsform eine bessere Kontrollierbarkeit durch Messung der Atemalkoholwerte gewährleistet.

Für die Umrechnung der AAK (mg/l) zur RBAK (‰) wurde im Experiment ein Konversionsfaktor von 2100 angewendet. Diese Umrechnung ist in der Literatur nicht unumstritten. Bei der Untersuchung der Alkoholtoleranz hatten jedoch zwei Zielsetzungen für die Wahl der Messmethode Priorität: es sollten zahlreiche zeitnahe, noninvasive Messungen durchgeführt werden, und die Resultate sollten möglichst schnell verfügbar sein, um mit der Anpassung der Infusionsrate auf die Messwerte reagieren zu können. Die Entscheidung, die AAK zu messen und daraus anschließend rechnerisch die RBAK zu ermitteln, geht dabei sicher zu Lasten einer gewissen Messgenauigkeit. Die genannten Vorteile wiegen diesen Nachteil jedoch auf, zumal im Experiment die exakte Berechnung der Absolutwerte eine untergeordnete Rolle spielt. Vielmehr ist entscheidend, dass die Probanden ein gleich bleibendes Intoxikationsniveau beibehalten.

Die Alkoholinfusion in unserer Studie, die zu mäßigen RBAK führte, beeinflusste die basale Hormonsekretion, übereinstimmend mit den Ergebnissen früherer Studien, nicht (INDER 1995, WALTMAN 1993).

5.3 Alkoholeffekt auf die untersuchten Parameter

Entgegen unserer Erwartungen war in unserer Studie kein Alkoholeffekt auf die Stimulierbarkeit des HPA-Systems nachweisbar. Für die durch Naloxon stimulierte Sekretion von ACTH, Cortisol oder LH fand sich keine Interaktion zwischen Alkoholinfusion und Zeitpunkt der Naloxoninjektion, d.h. es fand sich kein Unterschied zwischen langen und kurzen Versuchen. Dieses Ergebnis entspricht nicht unseren Hypothesen und unterstützt die Annahme akuter Adaptation des hypothalamischen Neurohormonsystems in Gegenwart konstanter RBAK nicht.

Weder in kurzen noch in langen Alkoholtests ließ sich ein Alkoholeffekt auf die HPA-Achse, d.h. ACTH und Cortisol, nachweisen. Lediglich LH zeigte, wie in der Literatur beschrieben (FRAIOLI et al. 1985), einen durch Alkoholinfusion bedingten Anstieg nach Blockade der Opioidrezeptoren durch Naloxoninjektion, und zwar sowohl bei langen als auch bei kurzen Versuchen. Dieses Ergebnis entspricht dem einer früheren Studie (orale Naltrexonaufnahme eine Stunde vor Alkoholapplikation), bei der ebenfalls eine nach Alkoholinfusion gesteigerte LH-Sekretion aufgetreten war (TEOH 1988), und unterstützt die Annahme einer Wechselwirkung zwischen Alkohol und dem hypothalamischen endogenen Opiatsystem beim Menschen. Zwischen langen und kurzen Versuchen, d.h. zwischen initialem Alkoholeffekt und Adaptation, konnten wir keinen Unterschied nachweisen. Wir nehmen deshalb an, dass zwischen 25 Minuten und 2h 25 Minuten nach Naloxonapplikation kein Unterschied in der Wirkung auf die Sekretion von LH existiert. Entweder liegt hier keine akute Toleranz vor oder sie entwickelt sich schon früher, d.h. bis zur 25. Minute nach Beginn der Alkoholapplikation.

Ein Alkoholeffekt auf einzelne Items der subjektiven Einschätzung anhand der BAES und auf die Herzfrequenz konnte zwar nachgewiesen werden; jedoch lag auch hier keine akute Toleranz vor, weil sie entweder überhaupt nicht auftritt oder sich schon bis zur 25. Minute nach Alkoholapplikation entwickelt und einem Nachweis durch die von uns gewählten, etwa einstündigen Intervalle der Messblocks entgeht.

Einen Alkoholeffekt auf das Körperschwanken konnten wir nachweisen. Unseres Wissens nach gibt es zur Messung von Körperschwanken und die Ausbildung akuter Alkoholtoleranz keine Voruntersuchungen. Den Nachweis akuter Toleranz auf Körperschwanken konnten wir jedoch nicht erbringen, d.h. entweder liegt auch hier

keine akute Toleranz vor oder sie entwickelt sich schon bis zur 25. Minute nach Alkoholapplikation.

Für eine Gehirnadaptation nach zweistündiger Alkoholinfusion bei konstanter RBAK von 0,6 ‰ konnte somit insgesamt kein Nachweis erbracht werden. Verglichen mit früheren Studien konnte kein Auftreten akuter Alkoholtoleranz nachgewiesen werden.

Möglicherweise gelingt der Nachweis akuter Alkoholtoleranz weniger bei über einen längeren Zeitraum gleich bleibender Alkoholkonzentration („steady state“), wie in der vorliegenden Studie durchgeführt, als vielmehr bei der Beobachtung gleicher Konzentrationen (d.h. Schnittpunkte der parabelförmigen Alkoholverlaufskurve zu zwei Punkten gleicher Alkoholkonzentration) bei sich dynamisch ändernder Alkoholkonzentration.

In einer vorangegangenen Studie von Kaplan et al, in der der Nachweis akuter Alkoholtoleranz ebenfalls nicht sehr ausgeprägt war, stellten diese bereits fest, dass es nicht nur der absolute Spiegel der Alkoholkonzentration sein könne, welcher über das Auftreten akuter Alkoholtoleranz entscheidet, sondern dass vielmehr Faktoren wie die aktuelle Änderung der Alkoholkonzentration und die Richtung dieser Änderung ausschlaggebend seien (KAPLAN et al. 1985).

Akute Toleranz konnte nach oraler Alkoholaufnahme bei sich dynamisch ändernden RBAK-Spiegeln nachgewiesen werden. Ihr Auftreten unter konstanten RBAK wird seit längerem von verschiedenen Forschern in Frage gestellt (HILTUNEN et al. 2000).

Unsere Daten unterstützen diese Vermutung: möglicherweise sind dynamische Änderungen der RBAK-Konzentration im Zeitverlauf essentiell, um adaptive Prozesse, die in Toleranz resultieren, auszulösen. Demnach müssen in nachfolgenden Studien dieselben hier untersuchten Parameter unter sich dynamisch ändernden RBAK-Konzentrationen durchgeführt werden (siehe Abbildung 29). Auch dafür kann und sollte die beschriebene Infusionstechnik verwendet werden, weil eine exakte Kontrolle und Reproduzierbarkeit der RBAK-Konzentration über den zeitlichen Verlauf bei oraler Alkoholapplikation wesentlich schwieriger durchführbar ist als bei intravenöser Applikation. Bei Anwendung der in der vorliegenden Studie durchgeführten Infusionstechnik kann mit Hilfe des etablierten Infusionsberechnungsprogramms der gewünschte parabelförmige Kurvenverlauf erreicht werden. Eine parenterale Alkoholgabe ist hierbei einer enteralen Applikation zu bevorzugen, da die parabelförmige RBAK-Verlaufskurve zwar den Verlauf bei oraler

Gabe initiiert, jedoch eine bessere Steuerbarkeit und Reproduzierbarkeit gewährleistet ist. In Abbildung 29 dargestellt sieht man einerseits den in unserer Studie angewandten statischen RBAK-Verlauf mit über mehrere Stunden gleichbleibender RBAK, andererseits den in Folgestudien zu untersuchenden parabelförmigen Kurvenverlauf, der den Kurvenverlauf bei oraler Alkoholaufnahme imitiert.

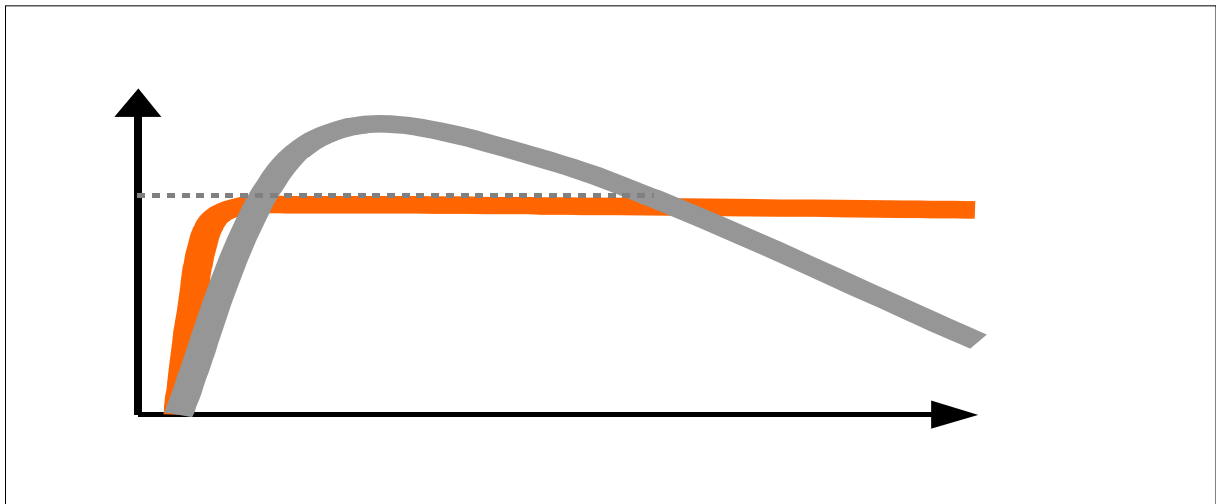


Abb. 29 Verlaufskurven der RBAK
(„statischer“ und „dynamischer“ Verlauf)

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Unter akuter Alkoholtoleranz versteht man die Abnahme von Alkoholwirkungen im Verlauf einer einzigen Trinkepisode, die rascher einsetzt und stärker ausgeprägt ist, als allein aufgrund fallender Alkoholspiegel erklärbar wäre. Nach neueren Vorstellungen liegen dabei neuroadaptative Vorgänge im Gehirn zugrunde, deren Aufklärung von hohem Interesse hinsichtlich der Entstehung von Alkoholtoleranz ist. Stark ausgeprägte akute Toleranz ist unter anderem genetisch bedingt und wird als Risikofaktor für hohen Alkoholkonsum angesehen. Die Steuerung entsprechender Experimente ist bisher schwierig, weil bei oraler Alkoholaufnahme der zeitliche Verlauf der Blutalkoholkonzentration nur sehr vage vorhergesagt werden kann. Dies bedeutet, daß bei oraler Alkoholaufnahme die Varianz in Maximum und Zeitpunkt des Maximums erreichter RBAK um ein Drittel höher liegt als bei intravenöser Applikation.

Die Abnahme von Alkoholeffekten wurde in der humanexperimentellen Literatur bisher zumeist nur anhand der subjektiven Angaben über die empfundene Alkoholintoxikation untersucht. Dies ist zwar ein valides Maß, jedoch nicht zuverlässig quantifizierbar und gibt keine Auskunft über die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen.

Ziel der vorliegenden Arbeit „Neuroendokrine Parameter zur Erfassung der akuten Alkoholtoleranz beim Menschen“ war zum einen die Verringerung der hohen experimentellen Varianz durch eine neue Methode der Alkoholinfusion, bei der die Blutalkoholkonzentration durch Alkohol-Clamp-Technik über einen längeren Zeitraum konstant gehalten werden kann; zum anderen sollte ein objektives Toleranzmaß gewonnen werden, das zudem noch Aussagen über zugrundeliegende zentralnervöse Mechanismen zulässt.

Methoden und Probanden: 15 Probanden im Alter von 20 bis 32 Jahren wurden randomisiert über 4 (n = 8) bzw. 6 Stunden (n = 7) an je einem Alkohol- und einem Placeboinfusionstag untersucht. Alkohol wurde als 6%ige Lösung in Abhängigkeit von Körpergewicht, Alter und Geschlecht so infundiert, dass innerhalb von 20 Minuten die RBAK-Zielkonzentration von 0,6 ‰ erreicht und durch regelmäßige Atemalkoholbestimmung über den Untersuchungszeitraum ± 0.05 ‰ stabil gehalten werden konnte. Ab dem Zeitpunkt konstanter RBAK war eine Änderung der

Alkoholwirkung im Verlauf somit ausschließlich auf neuroadaptive Vorgänge zurückzuführen. Die Placeboinfusion bestand aus reiner Ringer-Lactat-Lösung. Während der Alkohol- bzw. Placeboinfusion wurden Blutentnahmen zur Bestimmung von LH, ACTH und Cortisol durchgeführt, des weiteren erfolgten wiederholte Messungen von Körperschwanken, subjektivem Intoxikationsempfinden und Herzratenveränderung. Als diagnostische Stimulationsmethode wurde der Naloxontest (Naloxonhydrochlorid 0,125 mg/kg KG) verwendet, der auf Ebene des Hypothalamus die HPA-Achse stimuliert.

Ergebnisse: Entgegen unserer Erwartungen war in unserer Studie kein Alkoholeffekt auf die Stimulierbarkeit des HPA-Systems, d.h. keine akute Adaptation des hypothalamischen Neurohormonsystems, nachweisbar. Für die durch Naloxon stimulierte Hormonsekretion fand sich keine Interaktion zwischen Alkoholinfusion und Zeitpunkt der Naloxoninjektion, d.h. es fand sich kein Unterschied zwischen langen und kurzen Versuchen. Eine Alkoholwirkung auf die naloxonstimulierte LH-Sekretion, sedierende Items bei der Erfassung subjektiven Intoxikationsempfindens und auf das Körperschwanken konnte nachgewiesen werden, nicht jedoch auf die Sekretion der weiteren gemessenen Hormone (Cortisol und ACTH), stimulierende Items der Erfassung subjektiven Intoxikationsempfindens und die gemessenen Herzraten.

Diskussion: Das Ergebnis der vorliegenden Studie wird dahingehend interpretiert, dass es zur Ausbildung akuter Toleranz eines dynamischen Alkoholverlaufs bedarf. Möglicherweise gelingt der Nachweis akuter Alkoholtoleranz weniger bei über einen längeren Zeitraum gleich bleibender Alkoholkonzentration („steady state“), wie in der Studie durchgeführt, als vielmehr bei der Beobachtung gleicher Konzentrationen (d.h. Schnittpunkte der parabelförmigen Alkoholverlaufskurve zu zwei Punkten gleicher Alkoholkonzentration) bei sich dynamisch ändernder Alkoholkonzentration. Bezüglich dieser Voraussetzung sollten weitere Studien erfolgen, die dieselben gewählten Parameter zum gleichen Alkoholspiegel, jeweils am auf- und absteigenden Schenkel einer parabelförmigen Alkoholverlaufskurve, untersuchen. Grundlage dieser Experimente sollte jedoch weiterhin die hier angewandte Alkohol-Clamp-Technik sein, da diese eine vor allem im Vergleich zu oraler Alkoholaufnahme geringere Streuung der gemessenen RBAK-Werte gewährleistet.

7 Literaturverzeichnis

ALLAN A, Harris R. Acute and chronic ethanol treatments alter GABA receptor- operated chloride channels. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1987, 27:665-670

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 4 (DSM IV). Washington, D.C., American Psychiatric Association Publishers, 1994

BECK A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961, 4:53-63

BEIRNESS D, Vogel-Sprott M. The development of alcohol tolerance: acute recovery as a predictor. *Psychopharmacology* 1984, 84:398-401

BITRAN M, Kalant H. Learning factor in rapid tolerance to ethanol- induced motor impairment. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1991, 39:917-22

BLEKHER T, Ramchandani V, Flury L, Foroud T, Kareken D, Yee R, Li T, O'Connor S. Saccadic eye movements are associated with a family history of alcoholism at baseline and after exposure to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002, 26:1568-1573

BUCK K, Harris R. Chronic ethanol exposure of xenopus oocytes expressing mouse brain mRNA reduces GABA_A receptor-activated current and benzodiazepine modulation. *Molecular Neuropharmacology* 1991, 1:59-64

CAGNACCI A, Melis G, Soldani R, Gambacciani M, Paoletti A, Fioretti P. Regulation of body temperature in postmenopausal women: interactions between bromocriptine and the endogenous opioid system. *Life Sciences* 1989, 44:1395-1402

CAGNACCI A, Melis G, Paoletti A, Soldani R, Fioretti P. Interaction between veralipride and the endogenous opioid system in the regulation of body temperature in postmenopausal women. *Life Sciences* 1988, 42:547-553

- CAMI J, de la Torre R, Garcia-Sevilla L, Ugena B, Knobel H, Segura J. Alcohol antagonism of hypercortisolism induced by naloxone. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988, 43:599-604
- CANNIFF W. The Effects of alcohol upon the human system. Toronto, Adam Stevenson & Co., 1872
- CICERO T, Owens D, Schmoeker P, Meyer E. Opiate-induced enhancement of the effects of naloxone on serum luteinizing hormone levels in the male rat: specificity for Mu Agonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983, 226:770-775
- CRABBE J, Rigter H, Uijlen J, Strijbos C. Rapid development of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in mice. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy* 1979, 208:128-133
- COHEN M, Cohen R, Pickar D, Murphy D, Bunney W Jr. Physiological effects of high dose naloxone administration to normal adults. *Life Sciences* 1982, 30:2025-2031
- DAI X, Thavundayil J, Gianoulakis C. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in the absence and presence of ethanol in subjects at high and low risk of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:442-452
- DEUTSCHE HAUPTSTELLE GEGEN DIE SUCHTGEFAHREN, Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland, Schriftenreihe des BMG. Band 128, Nomos-Verlag, 2000 und Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 1997, Sucht, 44 J., Sonderheft 1
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision Version 2004, World Health Organization 1996
- EARLEYWINE M, Erblich J. A confirmed factor structure for the Biphasic Alcohol Effects Scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1996, 4:107-113
- FERNANDEZ-SOLARI J, Scorticati C, Mohn C, De Laurentiis A, Billi S, Franchi A, McCann S, Rettori V. Alcohol inhibits luteinizing hormone-releasing hormone re-

- lease by activating the endocannabinoid system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004, 101:3264-3268
- FEUERLEIN W, Ringer C, Kufner H, Antons K. The diagnosis of alcoholism – the Munich Alcoholism Test (MALT). *International Journal of Rehabilitation Research* 1979, 2:533-534
- FRAIOLI F, Fabbri A, Gnessi L, Moretti C, Bonifacio V, Isidori A, Dufau M. Naloxone increases bioactive LH in man: evidence for selective release of early LH pool. *Journal of Endocrinological Investigation* 1985, 8:513-517
- GIANOULAKIS C. Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of β -endorphin peptides by the rat hypothalamus. *European Journal of Pharmacology* 1990, 180:21-29
- GIANOULAKIS C, De Waele J, Kiianmaa K. Differences in the brain and pituitary endorphin system between the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1992, 16:453-459
- GIANOULAKIS C, Dai X, Brown T. Effect of chronic alcohol consumption on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pituitary β -endorphin as a function of alcohol intake, age and gender. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2003, 27:410-423
- GIANOULAKIS C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2004, 4:39-50
- GRILLON C, Dierker L, Merikangas K. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998, 36:925-932
- HAGGARD H, Jellinek E. *Alcohol Explored*. Garden City, New York, Doubleday & Co, 1950, pp 121, 167
- HANKE M, John, U. Tabak- oder alkohol-attributable stationäre Behandlungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2003, 128:1387-90

- HERNANDEZ- AVILA C, Oncken C, van Kirk J, Wand G, Kranzler H. Adrenocorticotropin and cortisol responses to a naloxone challenge and risk of alcoholism. *Biological Psychiatry* 2002, 51:652-658
- HERZ A. Endogenous opioid system and alcohol addiction. *Psychopharmacology* 1997, 129:99-111
- HILTUNEN A, Saxon L, Skagerberg S, Borg S. Acute tolerance during intravenous infusion of alcohol: comparison of performance during ascending and steady state concentrations- a pilot study. *Alcohol* 2000, 22:74
- INDER W, Joyce P, Wells J, Evans M, Ellis M, Mattioli L, Donald R. The acute effects of oral ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal human subjects. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1995, 42:65-71
- JEFFCOATE W, Platts P, Ridout M, Hastings G, Mac Donald I, Selby C. Endocrine effects of ethanol infusion in normal subjects: modification by naloxone. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1980, 13:145-148
- JAUCK F, Spitzauer S. *Klinische Chemie*. München, Urban & Schwarzenberg, 1988 S.97-98
- JONES A, Norberg A, Hahn R. Concentration-time profiles of ethanol in arterial and venous blood and end-expired breath during and after intravenous infusion. *Journal of Forensic Sciences* 1997, 42:1088-1094
- KALANT H, LeBlanc A, Gibbins R. Tolerance to, and dependence on, some non- opiate psychotropic drugs. *Pharmacological Review* 1971, 23:135-191
- KALANT H. Pharmacokinetics of ethanol: absorption, distribution and elimination, in Begleiter H, Kissin B (eds.): *The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence*. New York, Oxford University Press, 1996, 15-58
- KALANT H. Research on Tolerance: what can we learn from history? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998, 22:67-76
- KAPLAN H, Sellers E, Hamilton C. Is there acute tolerance to alcohol at steady state? *Journal of Studies on Alcohol* 1985, 46:253-256

- KHANNA J, Kalant H, Shah G, Weiner J. Rapid tolerance as an index of chronic tolerance. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 1991, 38:427-432
- KHANNA J, Chau A, Shah G. Characterization of the phenomenon of rapid tolerance to ethanol. *Alcohol* 1996, 13:621-628
- KHANNA J, Morato G, Kalant H. Effect of NMDA antagonists, an NMDA agonist, and serotonin depletion on acute tolerance to ethanol. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 2002, 72:291-298
- KURTZ D, Stewart R, Zweifel M, Li T, Froehlich J. Genetic differences in tolerance and sensitization to the sedative/ hypnotic effects of alcohol. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 1996; 53:585-591
- LAGOIS J, Sohège, J, Dräger Safety AG & Co KG aA, Drägerheft Lübeck 11/2002
- LE A, Kiianmaa K. Characteristics of ethanol tolerance in alcohol drinking (AA) and alcohol avoiding (ANA) rats, *Psychopharmacology* 1988, 94:479-483
- LEBLANC A, Kalant H, Gibbins R. Acute tolerance to ethanol in the rat. *Psychopharmacologia* 1975, 41:43-46
- LESHNER A. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997, 278:45-46
- LEVY J. Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. II. Alcoolisme expérimental. Fixation de l'alcool sur les tissus de l'organisme accoutumé à cette substance. *Bulletin de la Société Chimique de France* 1935, 17:27-46
- LIBERZON I, Krstov M, Young E. Stress-Restress: Effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* 1997, 22:443-453
- LIEBER C. Relationships between nutrition, alcohol use and liver disease. *Alcohol Research and Health* 2003, 27:220-231
- MARTIN C, Moss H. Measurement of acute tolerance to alcohol in human subjects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1993, 17:211-216

- MELLANBY E. Alcohol: Its absorption and disappearance from the blood under different conditions. Medical Research Committee, Special Report Series No. 31, London: Her Majesty's Stationery Office, 1919
- MENDELSON J, Mello N, Lange U, Teoh S, Skupny A, Palmieri S, Ellingboe J. Naltrexone stimulation of pituitary, adrenal, and gonadal hormones during the luteal phase of the menstrual cycle: acute effects of alcohol, NIDA Research Monography, 1987, 76:116-23
- MORZORATI S, Ramchandani V, Flury L, Li T, O'Connor S. Self-reported subjective perception of intoxication reflects family history of alcoholism when breath alcohol levels are constant. Alcoholism Clinical and Experimental Research. 2002a, 26:1299-306
- MORZORATI S, Ramchandani V, Li T, O'Connor S. Maintaining steady state arterial alcohol levels in rats by using a physiologically based pharmacokinetic model. Alcohol 2002b, 28:189-195
- MOUSIN J. Discours de l'ivresse et Yvrongnerie. Toul, France, Sebastien Philippe, 1612, 105-106. Zitiert in: Kalant H. Research on Tolerance: what can we learn from history? Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1998, 22:67-76
- MUTSCHLER E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 8. Auflage 2001, 816-817
- NAGOSHI C, Wilson J. Influence of family alcoholism history on alcohol metabolism, sensitivity, and tolerance. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1987, 11:392-398
- NAGOSHI C, Wilson J. Long term repeatability of human alcohol metabolism, sensitivity and acute tolerance. Journal of Studies on Alcohol, 50:162-169
- NEWLIN D, Thomson J. Chronic tolerance and sensitization to alcohol in sons of alcoholics. Alcoholism Clinical and Experimental Research 1991, 15:399-405
- NEWMAN H, Lehman A. Nature of acquired tolerance to alcohol. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1938, 301-306

- O'CONNOR S, Morzorati S, Christian J, Li T. Clamping breath alcohol concentration reduces experimental variance: Application to the study of acute tolerance to alcohol and alcohol elimination rate. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998, 22:202-210
- O'CONNOR S, Ramchandani V, Li T. PBPK modeling as a basis for achieving a steady BrAC of 60 ± 5 mg% within 10 minutes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2000, 24:426-427
- ORTH D. Corticotropin- releasing hormone in humans. *Endocrine reviews* 1992, 13:164-191
- OSWALD L, Mathena J, Wand G. Comparison of HPA- axis hormonal responses to naloxone vs psychologically- induced stress. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:371-388
- PENNING, R. Rechtsmedizin systematisch. 1. Auflage Bremen und Lorch/ Württemberg UNI-MED 1997
- POHORECKY L, Brick J, Carpenter J. Assessment of the development of tolerance to ethanol using multiple measures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1986, 10:616-622
- PORTANS I, White M, Staiger P. Acute tolerance to alcohol: Changes in subjective effects among social drinkers. *Psychopharmacology* 1989, 97:365-369
- PRINGSHEIM J. Chemische Untersuchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz. *Biochemische Zeitschrift* 1908, 12:143-192
- RADLOW R. A quantitative theory of acute tolerance to alcohol. *Psychopharmacology* 1994, 114:1-8
- RADLOW R, Hurst P. Temporal relations between blood alcohol concentration and alcohol effect: an experiment with human subjects, *Psychopharmacology* 1985, 85:260-266
- RAMCHANDANI V, Flury L, Morzorati S, Kareken D, Blekher T, Foroud T, Li T, O'Connor S. Recent Drinking history: Association with family history of alco-

- holism and the acute response to alcohol during a 60 mg % clamp, *Journal of Studies on Alcohol* 2002, 63:734-744
- RAMCHANDANI V, O'Connor S, Blekher T. A preliminary study of acute responses to clamped alcohol concentration and family history of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1999, 23:1320-1330
- RASMUSSEN D, Bryant C, Boldt B, Colasurdo E, Levin N, Wilkinson C. Acute alcohol effects on opiomelanocortinergic regulation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998, 22:789-801
- RUSH B. An Inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind, with an account of the means of preventing, and of the remedies for curing them, ed 6. New York, Cornelius Davis, 1811, 22. Zitiert in: Kalant H, Research on Tolerance: What can we learn from history? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1998, 22:67-76
- RYDER S, Straus E, Lieber C. Cholecystokinin and enkephalin levels following ethanol administration in rats. *Peptides* 1981, 2:223-226
- SARKOLA T, Makisalo H, Fukunaga T, Eriksson C. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999, 23:976-82
- SCANLON M, Lazar-Wesley E, Grant K, Kunos G. Proopiomelanocortin messenger RNA is decreased in the mediobasal hypothalamus of rats made dependent on ethanol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1992, 16:1147-1151
- SCHUCKIT M. Ethanol-induced changes in body sway in men at high alcoholism risk. *Archives of General Psychiatry* 1985, 42:375-379
- SEIZINGER B, Bovermann K, Maysinger D, Holtt V, Herz A. Differential effects of acute and chronic ethanol treatment on particular opioid peptide systems in discrete regions of brain and pituitary. *Pharmacology and Biochemistry of Behaviour* 1983, 18 (supplement 1): 361-369

- SOBELL L, Sobell M. Timeline Follow-Back, A technique for assessing self-reported alcohol consumption. *Measuring Alcohol Consumption* 1992, 41-72
- STARLING E. The action of alcohol on man. London, Longmans Green & Co., 1923, 142-151
- TABAKOFF B, Hoffman P. Alcohol interactions with brain opiate receptors. *Life Sciences* 1983, 32:197-204
- TAMPIER L, Mardones J. Differences in ethanol sensitivity and acute tolerance between UchA and UchB rats. *Journal of Studies on Alcohol* 1999, 60:168-171
- TEOH S, Mendelson J, Mello N, Skupny A. Alcohol effects on naltrexone- induced stimulation of pituitary, adrenal and gonadal hormones during the early follicular phase of the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988, 66:1181-1186
- TSAGARAKIS S, Rees L, Besser M, Grossman A. Opiate receptor subtype regulation of CRF-41 release from rat hypothalamus in vitro. *Neuroendocrinology* 1990, 51:599-605
- VALENZUELA C. Alcohol and neurotransmitter interactions. *Alcohol Health and Research World* 1997, 21:144-148
- VALENZUELA C, Harris R. Alcohol: Neurobiology, in "Substance abuse". A Comprehensive Textbook 3rd Edition. Edited by Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997, 119-142
- VALIMAKI M, Pelkonen R, Ylikahri R. Acute ethanol intoxication does not influence gonadotropin secretion in postmenopausal women. *Alcohol* 1986, 22:143-146
- VOLLMER H. Untersuchungen über oxydative Giftung und Entgiftung in Abhängigkeit von der Gewöhnung. *Archives of Experimental Pathology and Pharmacology* 1932, 166:405-431
- VON WARTBURG J. Biochemical effects of alcohol consumption (proceedings), *Bibliotheca Nutritio et Dieta* 1976, 24:7-16

- WALTMAN C, Blevins L, Jr., Boyd G, Wand G. The effects of mild ethanol intoxication on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonalcoholic men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993, 77:518-522
- WAND G, Mangold D, Ali M, Giggey P. Adrenocortical responses and family history of alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1999a, 23:1185-1190
- WAND G, Mangold D, Ali M. Adrenocorticotropin responses to naloxone in sons of alcohol-dependent men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999b, 84:64-68
- WIDMARK E. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtsmedizinischen Alkoholbestimmung. Urban und Schwarzenberg, Berlin, Wien 1932
- WILDT L, Leyendecker G, Sir-Petermann T, Waibel-Treber S. Treatment with naltrexone in hypothalamic ovarian failure: induction of ovulation and pregnancy. *Human Reproduction* 1993, 8:350-358
- WILSON J, Nagoshi C. One-month repeatability of alcohol metabolism, sensitivity and acute tolerance, *Journal of Studies on Alcohol*, 48:437-442
- WITTCHEN H, Beloch E, Garczynski E, Holly A, Lachner G, Perkonig A, Pfütze E, Schuster P, Vodermaier A, Vossen A, Wunderlich U, Ziegglänsberger S. Münchener composite international diagnostic interview. München, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Klinisches Institut 1995
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, Problems related to alcohol consumption. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1980, WHO Technical Report Series, No.650
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Version 1.1. Source: American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC 1991
- ZIMMERMANN U, Spring K, Kunz-Ebrecht S, Uhr M, Wittchen H, Holsboer F. Effect of ethanol on hypothalamic-pituitary-adrenal system response to psychosocial stress in sons of alcohol-dependent fathers. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:1156-1165.

ZIMMERMANN U, Steffin B, Spring K, O'Connor S, Holsboer F. Neuroendocrine Aspects of acute tolerance to ethanol. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2002, 26(5):147A

ZIMMERMANN U, Steffin B, Spring K, O'Connor S, Holsboer F. Time course of ethanol effects on neuroendocrine function in humans. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 2004, 28:171A

8 Anhang

8.1 MALT (Münchener-Alkoholismus-Test)

Der Fremdbeurteilungsteil (MALT-F) ist vom Arzt anhand seiner Untersuchungsergebnisse und Anamneseerhebung auszufüllen. Der Selbstbeurteilungsteil (MALT-S) ist entsprechend der dort gegebenen Anleitung vom Patienten selbständig auszufüllen. Bei der Testauswertung ist darauf zu achten, dass alle Aussagen des Selbstbeurteilungsteiles vom Patienten entweder als zutreffend oder als nicht zutreffend angekreuzt worden sind.

Testauswertung:

Zur Testwertbestimmung wird aus beiden Testteilen (MALT-F und MALT-S) ein gemeinsamer Summenwert gebildet. Dabei erhalten die vom Arzt als zutreffend bezeichneten Punkte des MALT-F eine vierfache, die vom Patienten als zutreffend angekreuzten Aussagen des MALT-S eine einfache Gewichtung.

Summenwertberechnung für den Gesamttest:

Summenwert der Fremdbeurteilung (MALT-F):	$n \times 4$	=		+	
Summenwert der Selbstbeurteilung (MALT-S):		=			
					= Gesamt-Testwert.

Diagnosestellung: Testwert von 6 bis 10 Punkten: Verdacht auf Alkoholismus

Testwert von 11 und mehr Punkten: Alkoholismus

MALT-S

Nachfolgend finden Sie eine Reihe von Aussagen über Beschwerden und Probleme, die in Zusammenhang mit Alkoholtrinken auftreten können. Bitte machen Sie für jede dieser einzelnen Feststellungen entweder in der Spalte „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ ein Kreuz. Vielleicht werden Sie manchmal den Eindruck haben, dass eine Feststellung nicht richtig passt. Kreuzen Sie aber trotzdem immer eine der beiden Antworten an und zwar die, welche am ehesten auf Sie zutrifft.

1. In der letzten Zeit leide ich häufiger an Zittern der Hände
2. Ich hatte zeitweilig, besonders morgens, ein Würgegefühl oder Brechreiz
3. Ich habe schon einmal versucht, Zittern oder morgendlichen Brechreiz mit Alkohol zu kurieren
4. Zur Zeit fühle ich mich verbittert wegen meiner Probleme und Schwierigkeiten
5. Es kommt nicht selten vor, dass ich vor dem Mittagessen bzw. zweiten Frühstück Alkohol trinke
6. Nach den ersten Gläsern Alkohol habe ich ein unwiderstehliches Verlangen, weiter zu trinken
7. Ich denke häufig an Alkohol
8. Ich habe manchmal auch dann Alkohol getrunken, wenn es mir vom Arzt verboten wurde
9. In Zeiten erhöhten Alkoholkonsums habe ich weniger gegessen
10. An der Arbeitsstelle hat man mir schon einmal Vorhaltungen wegen meines Alkoholtrinkens gemacht
11. Ich trinke Alkohol lieber, wenn ich allein bin
12. Seitdem ich mehr Alkohol trinke, bin ich weniger tüchtig
13. Ich habe nach dem Trinken von Alkohol schon öfters Gewissensbisse (Schuldgefühle) gehabt
14. Ich habe ein Trinksystem versucht (z.B. nicht vor bestimmten Zeiten zu trinken)
15. Ich glaube, ich sollte mein Trinken einschränken
16. Ohne Alkohol hätte ich nicht so viele Probleme
17. Wenn ich aufgeregt bin, trinke ich Alkohol, um mich zu beruhigen
18. Ich glaube, der Alkohol zerstört mein Leben
19. Einmal möchte ich aufhören mit dem Trinken, dann wieder nicht
20. Andere Leute können nicht verstehen, warum ich trinke
21. Wenn ich nicht trinken würde, käme ich mit meinem Partner besser zurecht
22. Ich habe schon versucht, zeitweilig ohne Alkohol zu leben
23. Wenn ich nicht trinken würde, wäre ich mit mir zufrieden
24. Man hat mich schon wiederholt auf meine „Alkoholfahne“ angesprochen

MALT-F

- Lebererkrankung (mindestens ein klinisches Symptom: z.B. vermehrte Konsistenz, Vergrößerung, Druckdolenz o.a. und mindestens ein pathologischer Leberwert: z.B. GOT, GPT oder Gamma-GT sind notwendig)
- Polyneuropathie (Trifft nur zu, wenn keine anderen Ursachen bekannt sind, z.B. Diabetes mellitus oder eindeutige chronische Vergiftungen)
- Delirium tremens (jetzt oder in der Vorgeschichte)
- Alkoholkonsum von mehr als 150 ml (bei Frauen 120 ml) reinem Alkohol pro Tag über einige Monate
- Alkoholkonsum von mehr als 300 ml (bei Frauen 240 ml) reinem Alkohol ein- oder mehrmals im Monat
- Foetor alcoholicus (z. Zt. der ärztlichen Untersuchung)
- Familienangehörige oder engere Bezugspersonen haben schon einmal Rat gesucht wegen Alkoholproblemen des Patienten (z.B. beim Arzt, der Familienfürsorge oder anderen entsprechenden Einrichtungen).

Quelle: Feuerlein W, Ringer C, Kufner H, Antons K. The diagnosis of alcoholism - the Munich Alcoholism Test (MALT) © 1978 Beltz Test Gesellschaft mbH, Weinheim

8.2 Composite International Diagnostic Interview (CIDI)

(Wittchen et al 1995)

I. Sektion:

I 11.	Haben Sie schon einmal festgestellt, dass Sie mehr trinken mussten als früher, um dieselbe Wirkung zu erzielen, dass sie also wesentlich mehr vertragen haben? Haben Sie schon einmal festgestellt, dass die gleiche Menge Alkohol bei Ihnen eine geringere Wirkung erzielte als früher, dass Sie also wesentlich mehr vertragen konnten?	0 1 0 1
I 12.	Hatten Sie schon einmal ein solch starkes Verlangen oder Drang nach Alkohol, dass sie dem nicht widerstehen konnten? Hatten Sie schon einmal ein solch starkes Verlangen nach Alkohol, dass Sie an nichts anderes mehr denken konnten?	0 1 0 1
I 13.	Tranken Sie oft mehr oder über eine längere Zeitspanne als beabsichtigt? Haben Sie mehrmals Alkohol getrunken und dann festgestellt, dass es für Sie sehr schwierig war, damit aufzuhören, bevor Sie vollkommen betrunken waren?	0 1 0 1
I 14.	Haben Sie schon einmal versucht, weniger Alkohol zu trinken oder ganz aufzuhören? Manche Menschen werden unruhig, nervös, gereizt und haben heftiges Verlangen nach Alkohol, wenn Sie keinen Alkohol trinken oder aufgrund äußerer Umstände nicht trinken können. Sind derartige Probleme bei Ihnen jemals aufgetreten?	0 1 0 1
I 15.	Als Sie einmal weniger als üblich oder gar keinen Alkohol tranken – welche der folgenden Beschwerden hatten Sie nach einigen Stunden oder Tagen? (0= keine, 0= mindestens eine Beschwerde) Zittern – Schlaflosigkeit – Angstgefühle – Schwitzen – Herzrasen – Kopfschmerzen – Schwäche – Halluzinationen – Krampfanfall – Übelkeit, Erbrechen – Bewegungsdrang, Nervosität Haben Sie jemals Alkohol getrunken, um das Auftreten derartiger Beschwerden zu vermeiden?	0 1 0 1
I 16.	Hatten Sie schon einmal eine Zeitspanne, in der Sie über mehrere Tage hinweg viel Alkohol tranken, betrunken waren oder unter den Nachwirkungen des Alkohols, z. B. einem Kater, litten?	0 1
I 17.	Alkohol beeinflusst bei manchen Menschen die Freizeitgestaltung, Arbeitsaktivitäten oder sozialen Kontakte. Haben Sie schon einmal wegen Alkohol wichtige Aktivitäten wie ihre Arbeit, Sport oder Treffen mit Freunden oder Verwandten eingeschränkt oder ganz aufgegeben?	0 1

I 18.	<p>Hatte Sie jemals im Zusammenhang mit Alkohol irgendwelche der folgenden körperlichen Erkrankungen oder seelischen Probleme? (0=keine, 1= mindestens eine Beschwerde)</p> <p>Leberkrankheit, Gelbsucht – Magenerkrankung – Zittern, Taubheitsgefühl – Gedächtnisprobleme – Erkrankung der Bauchspeicheldrüse – andere körperl. Beschwerden – Interesselosigkeit – Niedergeschlagenheit – Gefühl verfolgt zu werden – verdächtige Dinge wahrnehmen – seltsame Gedanken</p> <p>Haben Sie schon einmal weiter Alkohol getrunken, obwohl Sie wussten, dass dies derartige Probleme verursacht?</p> <p>Nachdem Sie bemerkt hatten, dass Alkohol bei Ihnen derartige Probleme verursacht, haben Sie da versucht, Ihre Trinkgewohnheiten zu verändern?</p> <p>Haben Sie da weniger getrunken?</p> <p>(wenn mehrere Symptome 19, sonst 20)</p>	0	1
I 19.	<p>Ich nenne Ihnen noch einmal die Dinge, die sie eben bejaht haben. Traten diese Dinge jemals gleichzeitig auf, d. h. innerhalb von 12 Monaten?</p> <p>Wie alt waren sie beim ersten Auftreten?</p> <p>Wie alt waren Sie, als dies zuletzt auftrat?</p>	0	1
I 20.	<p>Im Folgenden werde ich Fragen zu Problemen stellen, die möglicherweise im Zusammenhang mit Alkohol auftreten können.</p> <p>Haben Ihnen ihre Familie oder Freunde wegen Alkohol schon einmal Vorwürfe gemacht?</p> <p>Ging wegen Ihres Alkoholkonsums schon einmal eine Beziehung, z.B. zu ihrem Partner, einem Familienmitglied oder einem Freund auseinander?</p> <p>Sind Sie wegen Ihres Alkoholkonsums jemals in finanzielle Schwierigkeiten geraten?</p> <p>Haben Sie jemals unter Alkoholeinfluss jemanden körperlich angegriffen oder verletzt?</p>	0	1
I 21.	<p>Hatten Sie wegen Alkohol jemals Ärger mit der Polizei, z. B. wegen Randalierens oder Alkohol im Straßenverkehr?</p> <p>Ist das mehr als einmal vorgekommen?</p>	0	1
I 22.	Haben Sie sich unter Alkoholeinfluss jemals unabsichtlich verletzt, sind Sie z. B. schwer gestürzt, haben Sie sich geschnitten, wurden Sie bei einem Verkehrsunfall verletzt o.ä.?	0	1
I 23.	Waren Sie schon mehrmals unter Alkoholeinfluss in Situationen in denen eine große Verletzungsgefahr besteht, z. b. beim Radfahren, Auto- oder Bootfahren oder beim gebrauch von Maschinen?	0	1
I 25.	<p>Haben Sie schon einmal alkoholbedingt Schwierigkeiten bei der Arbeit, in der Schule, im Haushalt bekommen, wie z.B. wiederholtes Fernbleiben und schlechte Leistungen, Ausschluss von der Schule, Vernachlässigung des Haushalts?</p> <p>Waren das wiederholte oder erhebliche Probleme?</p>	0	1

CIDI, V. Sektion:

V 24.	<p>Denken Sie bitte bei den folgenden Fragen an sich selbst, Ihre leiblichen Geschwister und Eltern, auch falls diese schon verstorben sind. Hatten irgendwelche der Personen schon einmal emotionale oder seelische Probleme?</p> <p>Und zwar wer? Mutter (Z), Vater (V), Bruder (X), Schwester (Y), Sie selbst (P)?</p> <p>Welche emotionalen oder seelischen Probleme hatte/n diese Person/en?</p> <p>Psychische Probleme/Nerven/emotionale Probleme</p> <p>Erschöpfung/Überarbeitung/Stress</p> <p>Angst/Panikattacken/Phobie.....</p> <p>Depression.....</p> <p>Manie.....</p> <p>Bipolare Störung.....</p> <p>Psychose/Schizophrenie.....</p> <p>Anorexie/Bulimie.....</p> <p>Hypochondrie.....</p> <p>Demenz/Senilität.....</p> <p>Sonstige Beschwerden.....</p>	0	1
V 25.	<p>Soweit Sie es wissen, war/en Ihr Vater, Ihre Mutter, ein Geschwister oder Sie selbst schon einmal wegen emotionaler oder seelischer Probleme bei einem Arzt, Psychologen, Psychotherapeuten bei einer Beratungsstelle oder in einer Klinik?</p> <p>Und zwar wer? Mutter (Z), Vater (V), Bruder (X), Schwester (Y), Sie selbst (P)?</p> <p>Falls unklar: Wegen welcher emotionaler oder seelischer Probleme waren diese Person/en schon einmal bei einem Arzt, Psychologen, Psychotherapeuten bei einer Beratungsstelle oder in einer Klinik?</p> <p>Psychische Probleme/Nerven/emotionale Probleme.....</p> <p>Erschöpfung/Überarbeitung/Stress.....</p> <p>Angst/Panikattacken/Phobie.....</p> <p>Depression.....</p> <p>Manie.....</p> <p>Bipolare Störung.....</p> <p>Psychose/Schizophrenie.....</p> <p>Anorexie/Bulimie.....</p> <p>Hypochondrie.....</p> <p>Demenz/Senilität.....</p> <p>Sonstige Beschwerden.....</p>	0	1

V 26.	<p>Hatte Ihr Vater, Ihre Mutter oder ein Geschwister irgendwann einmal Probleme im Zusammenhang mit Alkohol, wie zum Beispiel gesundheitliche Beschwerden, Vorwürfe von anderen Menschen, Probleme in der Arbeit/Haushalt oder Ärger mit der Polizei?</p> <p>(XYZ.....)</p> <p>War/en diese Person/en in Zusammenhang mit Alkohol schon einmal bei einem Arzt, Psychologen, Psychotherapeuten, bei einer Beratungsstelle oder in einer Klinik?</p> <p>(1=Nein, 2=Arzt, 3=Psychologe, 4=Beratungsstelle, 5=Klinik)</p>	0	1
V 27.	<p>War oder ist ein Elternteil, Geschwister oder sind Sie selbst eine besonders ängstliche Person oder hatte jemand Probleme mit Angst vor bestimmten Dingen wie bspw. Höhen, Menschenmengen oder ähnlichem?</p> <p>(XYZ.....)</p>	0	1

8.3 TLFB (Time Line Follow Back)

So helfen Sie uns, Ihre Trinkgewohnheiten während der letzten 3 Monate festzustellen:

Bitte rekonstruieren Sie Ihre Trinkgewohnheiten für den angegebenen Zeitraum mit Hilfe des beigefügten Kalenders. Bezugnehmend auf diesen Kalender dürfte sich diese Aufgabe als nicht allzu schwierig erweisen, weil sich damit die Erinnerung an Trinkgewohnheiten vereinfacht. Sie erhalten nun einige Tipps zum Ausfüllen des Kalenders.

Es ist sehr wichtig, dass Sie für *jeden* im Kalender aufgeführten Tag die Anzahl der von Ihnen konsumierten Getränke eintragen. Beim Berichten über Ihren täglichen Gesamtkonsum bitten wir Sie um Nennung der Summe von Punkten laut Standard-Getränke-Verzeichnis.

Tage, an denen Sie keinerlei alkoholische Getränke zu sich nahmen, kennzeichnen Sie bitte mit einer „0“.

Tage, an denen Sie alkoholische Getränke zu sich nahmen, kennzeichnen Sie bitte mit der Gesamtzahl an Standard-Getränken. Dies schließt auch Tage, an denen Sie verschiedene Getränke zu sich nahmen, ein. Wenn Sie beispielsweise zum Abendessen ein Glas Wein und nach dem Essen ein Bier konsumieren, dann zählen Sie dies als 6 Punkte für diesen Tag. Das wichtigste ist, dass Sie sicher sind, dass für jeden Tag ein Eintrag vorgenommen wird.

Wir bitten Sie, beim Ausfüllen des Kalenders so exakt wie möglich vorzugehen. Wenn Sie sich nicht mehr daran erinnern können, ob Sie nun am Montag oder am Dienstag einer bestimmten Woche ein alkoholisches Getränk zu sich nahmen, oder ob es nun die Woche vom 9. oder vom 16. November war - versuchen Sie Ihr Bestes!

Zweck dieses Kalenders ist es, ein möglichst exaktes Bild davon zu bekommen, wie oft und wie viel Sie in der angegebenen Zeitspanne getrunken haben.

Hilfreiche Tipps:

Wenn Sie einen Terminkalender oder ein Tagebuch zur Verfügung haben, können Sie dies als Hilfestellung zur Erinnerung Ihres Trinkverhaltens verwenden.

Wie Sie feststellen werden, sind Feiertage im Kalender zu Ihrer Hilfe angegeben; des Weiteren können Sie spezielle Tage wie zum Beispiel Geburtstage, Urlaub, Feste eintragen.

Manche Menschen haben bestimmte Trinkgewohnheiten, was hilfreich beim Ausfüllen des Kalenders sein kann. Dies könnte beispielsweise ein Werktags-/Wochenendwechsel in Ihren Trinkgewohnheiten sein, oder auch abhängig von verschiedenen Jahreszeiten, Urlaubs- oder Geschäftsreisen.

Standard-Getränke-Verzeichnis

0,5 l Bier (ca. 5 Vol.% alc.) entsprechen 3 Punkten

0,25 l Wein, Sekt (ca. 10 Vol.% alc.) entsprechen 3 Punkten

0,02 l Schnaps (ca. 35 Vol.% alc.) entsprechen 1 Punkt

8.4 Trinkgewohnheiten

<p>In diesem Fragebogen werden Sie nochmals zu Ihren Trinkgewohnheiten befragt.</p> <p>Als Maßeinheit gilt: 1 Drink = z.B. ein Glas/Dose Bier oder 1 Glas Wein, Sekt oder ein Glas Schnaps oder andere Spirituosen oder ein Longdrink</p>					
Wie oft trinken Sie alkoholische Getränke?	Nie	einmal im Monat oder seltener	zwei- bis viermal im Monat	zwei- bis dreimal pro Woche	viermal pro Woche oder öfter
Wie viele Drinks trinken Sie an einem „typischen Trinktag“?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 oder mehr
Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Drinks an einem Tag?	Nie	Seltener als einmal im Monat	einmal im Monat	zwei- bis dreimal pro Woche	viermal pro Woche oder öfter
Wie oft hatten Sie in den letzten 12 Monaten das Gefühl, nicht mehr aufhören zu können, wenn Sie einmal angefangen hatten, Alkohol zu trinken?	Nie	Seltener als einmal im Monat	einmal im Monat	zwei- bis dreimal pro Woche	viermal pro Woche oder öfter
Wie oft konnten Sie in den letzten 12 Monaten nicht das tun, was von Ihnen erwartet wurde, weil Sie Alkohol getrunken hatten?	Nie	Seltener als einmal im Monat	einmal im Monat	zwei- bis dreimal pro Woche	viermal pro Woche oder öfter
Hat sich schon einmal ein Verwandter, Freund, oder Arzt besorgt über Ihren Alkoholkonsum geäußert oder Ihnen geraten, weniger zu trinken?	Nein	Ja, aber nicht in den letzten 12 Monaten			Ja, innerhalb der letzten 12 Monate

9 Lebenslauf

Geburtsdatum: 19. September 1973
Geburtsort: Ludwigshafen am Rhein

Ausbildung

1984-1993	Edith-Stein-Gymnasium Speyer, Abschluss Abitur
1994-1996	Studium der Anglistik und Romanistik an der Ludwig-Maximilian-Universität München
1996	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilian-Universität München
1999	Physikum
2000	1. Staatsexamen
2002	2. Staatsexamen
2003	3. Staatsexamen

Famulaturen und Auslandsaufenthalte

1993-1994	Au-Pair-Aufenthalt in Bordeaux, Frankreich
04/2000	Unfallchirurgie, Allgemeines Krankenhaus Wien
02-03/2001	Innere Medizin, Pädiatrie, Kenyatta National Hospital Nairobi, Kenia
03-04/2001	Max-Planck-Institut für Psychiatrie München
03/2002	Allgemeinmedizinische Praxis Dr. med. Michael Kretschmar, Leipzig

Praktisches Jahr 10/2002–09/2003

Chirurgie	Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
Innere Medizin	Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
Anästhesie	Klinikum der Universität München-Großhadern

Berufliche Tätigkeiten

1996-2004	Pflegehelferin im Krankenhaus München-Bogenhausen (Abteilung für Neurologie, Neurochirurgie)
02/2004-09/2004	Ärztin im Praktikum, Arbeitsgruppe Neuroendokrinologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München
seit 10/2004	Assistenzärztin, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer und Herrn Prof. Dr. Günter K. Stalla für die Bereitstellung des Themas und von Fördermitteln des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ulrich Zimmermann für die großartige und freundschaftliche Betreuung dieser Arbeit und die Ermunterung zum Durchhalten, auch über die bayerische Landesgrenze hinweg.

Frau Dr. Konstanze Spring danke ich für ihre Hilfe bei der Planung und Durchführung der Alkoholversuche, ebenso Herrn MD Vijay A. Ramchandani und Herrn MD Sean O'Connor aus Indianapolis/ USA für die gute Kooperation insbesondere bei der Berechnung der Alkoholinfusionen.

Den Mitarbeitern des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie danke ich für die gute Zusammenarbeit, insbesondere Herrn Dr. Manfred Uhr und den Medizinisch-Technischen Assistentinnen des neuroendochemischen Labors für die Analyse der gewonnenen Blutproben. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Angermeier von der Apotheke des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing und der Firma Curamed für die freundliche Bereitstellung von Naloxon.

Meinem Bruder Uwe möchte ich ganz besonders für die Hilfe bei der Bewältigung technischer Schwierigkeiten und bei der Layoutgestaltung danken, ebenso Frau Nicole Reisch und Steffi Schickinger für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ein großes Dankeschön gilt allen Probanden, ohne deren Teilnahme die vorliegende Arbeit nicht hätte entstehen können.

Meinen Eltern und Geschwistern möchte ich von ganzem Herzen für die liebevolle und geduldige Unterstützung und Aufmunterung das gesamte Studium hindurch und während der Anfertigung dieser Arbeit danken, ohne die vieles nicht möglich gewesen wäre.